

**Darstellung von 5.8-Dimethoxy-chinolen
mit Diethylaminoalkyl-,
Diethylaminoalkoxy- und
Diethylaminoalkyl-aminomethyl-
Seitenketten in 6-Stellung**

– Versuche zur Schönhöfer'schen Chinon-Hypothese
über malariewirksame Aminoquinoline –

von
Klaus-Peter Juling
aus 
Potsdam

1977 # 258



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Darstellung von 5.8-Dimethoxy-chinolinen
mit Diethylaminoalkyl-,
Diethylaminoalkoxy- und
Diethylaminoalkyl-aminomethyl-
Seitenketten in 6-Stellung**

– Versuche zur Schönhöfer'schen Chinon-Hypothese
über malariawirksame Aminochinoline –

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von
Klaus-Peter Juling
aus
Potsdam

Als Dissertation genehmigt
von den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 1977

Vorsitzender der

Promotionskommission : Universitätsprofessor Dr. E. Schweizer

Erstberichterstatter : Universitätsprofessor Dr. P. Nickel

Zweitberichterstatter : Universitätsprofessor Dr. H. Hofmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 1973 bis Oktober 1976 im Institut für Angewandte Chemie, jetzt Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. P. Nickel, danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, für seine fördernde Unterstützung und das mir stets entgegengebrachte Verständnis.

Für die Ermöglichung und Unterstützung dieser Arbeit danke ich auch Herrn Professor Dr. O. Dann.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Zusammenfassung	1
A. <u>Theoretischer Teil</u>	
1. Die Situation der Malaria in der Welt	2
2. Die Bekämpfung der Malaria	2
3. Die wichtigsten Malariamittel	4
4. Die Entwicklung der 6-Aminochinoline	6
5. Die Schönhöfer'sche Chinonhypothese	8
6. Theorie über die Wirkungsweise der 6- und 8-Aminochinoline	9
7. Oxidierbarkeit und biologische Wirkung	9
8. Zielsetzung der Untersuchungen	12
9. Ergebnisse und Diskussion	16
10. Malariawirksame Verbindungen als Antimetaboliten des Coenzym Q	17
Tabelle 1	3
Tabelle 2	6
Abbildung 1	5
Abbildung 2	10
Abbildung 3	13
Abbildung 4	14
Abbildung 5	15
Abbildung 6	18
B. <u>Chemisch-theoretischer Teil</u>	20
1. <u>6-(ω-Diaethylaminoalkyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoline</u>	20
1.1. 2,5-Dimethoxy-phenylalkylcarbonsäuren	20
1.2. 2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylalkylcarbonsäuren	22

1. 3.	2, 5-Dimethoxy-4-nitro-phenylalkylcarbonsäure- aethylester	22
1. 4.	4-Amino-2, 5-dimethoxy-phenylalkylcarbonsäure- aethylester	22
1. 5.	4-Hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolin- alkylcarbonsäure-aethylester	23
1. 6.	4-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinalkyl- carbonsäure-aethylester	25
1. 7.	5, 8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinalkylcarbonsäure- aethylester	25
1. 8.	5, 8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinalkylcarbonsäure- diaethylamide	25
1. 9.	6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinoline	27
2.	<u>6-(ω-Diaethylaminoalkyl)-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl- chinoline</u>	28
2. 1.	4-(ω -Diaethylaminoalkyl)-2, 5-dimethoxy-aniline	28
2. 2.	6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-dimethyl-chinoline	28
3.	<u>6-(ω-Diaethylaminoalkoxy)-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl- chinoline und 6-(ω-Diaethylaminoalkoxy)-5, 8-dimethoxy- 2-methyl-chinoline</u>	30
3. 1.	4-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-2, 5-dimethoxy-acetanilide ..	30
3. 2.	4-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-2, 5-dimethoxy-aniline	32
3. 3.	6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-5, 8-dimethoxy- 2, 4-dimethyl-chinoline	32
3. 4.	6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy- 2-methyl-chinoline	34

4.	<u>6-[(4-Diaethylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl]-</u> <u>5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin</u>	39
4.1.	6-Cyano-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin	39
4.2.	6-Aminomethyl-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin ...	41
4.3.	<u>6-[(4-Diaethylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl]-</u> <u>5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin</u>	41
5.	Massenspektren	42
	Formelschema 1	21
	Formelschema 2	24
	Formelschema 3	26
	Formelschema 4	29
	Formelschema 5	31
	Formelschema 6	33
	Formelschema 7	36
	Formelschema 8	40
	Tabelle 3	37
	Fragmentierungsschema 1	44
	Fragmentierungsschema 2	45
	Fragmentierungsschema 3	46

Experimenteller Teil 48

Allgemeine Angaben

48

1.1.	<u>6-(2-Diaethylaminoethyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl-</u> <u>chinolin (17a)</u>	52
	2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylelessigsäure (7a)	52
	2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylelessigsäure- aethylester (8a)	52
	4-Amino-2,5-dimethoxy-phenylelessigsäure-aethylester (9a)	53

	4-Hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolin- essigsäure-aethylester (11a)	53
	4-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolin- essigsäure-aethylester (12a)	54
	5, 8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure- aethylester (13a)	55
	5, 8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure- diaethylamid (16a)	55
	6-(2-Diaethylaminoethyl)-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (17a)	57
1, 2.	<u>6-(3-Diaethylaminopropyl)-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (17b)</u>	58
	3-(2, 5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure (7b) ...	58
	3-(2, 5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure- aethylester (8b)	59
	3-(4-Amino-2, 5-dimethoxy-phenyl)-propionsäure- aethylester (9b)	59
	4-Hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolin- propionsäure-aethylester (11b)	60
	4-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropion- säure-aethylester (12b)	61
	5, 8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure- aethylester (13b)	62
	5, 8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure- diaethylamid (16b)	62
	6-(3-Diaethylaminopropyl)-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (17b)	64
1, 3.	<u>6-(4-Diaethylaminobutyl)-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (17c)</u>	65
	4-(2, 5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure (7c) ...	65

	4-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure- aethylester (8c)	65
	4-(4-Amino-2,5-dimethoxy-phenyl)-buttersäure- aethylester (9c)	66
	4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure- aethylester (11c)	66
	4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure- aethylester (12c)	67
	5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure- aethylester (13c)	68
	5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure- diaethylamid (16c)	69
	6-(4-Diaethylaminobutyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (17c)	70
2. 1.	<u>6-(2-Diaethylaminoethyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (22a)</u>	71
	2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylessigsäure- diaethylamid (19a)	71
	4-Amino-2,5-dimethoxy-phenylessigsäure-diaethyl- amid (20a)	72
	4-(2-Diaethylaminoethyl)-2,5-dimethoxy-anilin (21a) ...	73
	6-(2-Diaethylaminoethyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (22a)	73
2. 2.	<u>6-(3-Diaethylaminopropyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (22b)</u>	75
	3-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure- diaethylamid (19b)	75
	3-(4-Amino-2,5-dimethoxy-phenyl)-propionsäure- diaethylamid (20b)	76
	4-(3-Diaethylaminopropyl)-2,5-dimethoxy-anilin (21b) ...	76

	6-(3-Diaethylaminopropyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (22b)	77
2.3.	<u>6-(4-Diaethylaminobutyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (22c)</u>	78
	4-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure- diaethylamid (19c)	78
	4-(4-Amino-2,5-dimethoxy-phenyl)-buttersäure- diaethylamid (20c)	79
	4-(4-Diaethylaminobutyl)-2,5-dimethoxy-anilin (21c)	80
	6-(4-Diaethylaminobutyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (22c)	80
3.1.	<u>6-(2-Diaethylaminoäthoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (30a) und 6-(2-Diaethylaminoäthoxy)-4-hydroxy- 5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (32a)</u>	81
	4-(2-Diaethylaminoäthoxy)-2,5-dimethoxy-acetanilid (27a)	81
	4-(2-Diaethylaminoäthoxy)-2,5-dimethoxy-anilin (28a) ...	82
	6-(2-Diaethylaminoäthoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (30a)	83
	6-(2-Diaethylaminoäthoxy)-4-hydroxy-5,8-dimethoxy- 2-methyl-chinolin (32a)	84
3.2.	<u>6-(3-Diaethylaminopropoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (30b) und 6-(3-Diaethylaminopropoxy)-4-hydroxy- 5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (32b)</u>	85
	3-Chlor-1-diaethylaminopropan	85
	4-(3-Diaethylaminopropoxy)-2,5-dimethoxy- acetanilid (27b)	85
	4-(3-Diaethylaminopropoxy)-2,5-dimethoxy-anilin (28b) ..	86

	6-(3-Diaethylaminopropoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl- chinolin (30b)	87
	6-(3-Diaethylaminopropoxy)-4-hydroxy-5,8-dimethoxy- 2-methyl-chinolin (32b)	88
4.	6-[(4-Diaethylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl]- 5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (44)	89
	6-Brom-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (36)	89
	6-Cyano-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (42)	90
	6-Aminomethyl-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (43)	91
	6-(4-Diaethylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl - 5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (44)	92
	Literaturverzeichnis	94

ooOoo

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Synthese von sechs 6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolinen beschrieben, die in 4-Stellung mit H oder Methyl substituiert sind.

Weiterhin wurden vier 6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoline dargestellt, die in 4-Stellung eine Methyl- bzw. eine Hydroxygruppe tragen.

Ferner wurde das 6-[(4-Diaethylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin synthetisiert.

Aus den Prüfergebnissen der biologischen Wirksamkeit der dargestellten Verbindungen und aus den Untersuchungen über ihre chemische Oxidierbarkeit mit Kaliumhexacyanoferrat-(III) wurden Schlußfolgerungen über die Wirksamkeit von den in vivo entstehenden Metaboliten der 6-Aminochinoline angestellt.

A. THEORETISCHER TEIL

1. Die Situation der Malaria in der Welt

Im Jahre 1974 lebten nach Angaben ⁹⁰⁾ der Weltgesundheitsorganisation über 1,9 Milliarden Menschen in von der Malaria bedrohten Gebieten. Es wird angenommen, daß 200 Millionen Menschen an Malaria leiden und daß allein in Afrika jährlich 1 Million Kinder an den Folgen der Krankheit sterben. 799 Millionen Menschen (41 %) waren davon in Gegenden ansässig, in denen die Seuche als ausgerottet gilt. 773 Millionen (40 %) lebten in Gebieten, in denen das von der WHO geförderte Ausrottungsprogramm unterschiedlich weit fortgeschritten war. Die übrigen 363 Millionen (19 %) waren in Gegenden beheimatet, die noch nicht in das Malaria-Ausrottungsprogramm einbezogen waren.

Betrachtet man die Gesamtentwicklung der Malaria-Bekämpfung innerhalb der letzten 20 Jahre, so erkennt man die großen Fortschritte, die in den Jahren 1959-1969 erzielt wurden. 1959 lebten noch 35 % der Weltbevölkerung in Gebieten, die in die Programme der WHO noch nicht einbezogen waren. Bis 1969 konnte die Zahl auf circa 20 % gesenkt werden. Seit dieser Zeit stagniert diese Zahl.

2. Die Bekämpfung der Malaria

Die großen Fortschritte bei der Malaria-Ausrottung in den fünfziger und sechziger Jahren sind durch folgende Maßnahmen erzielt worden:

1. durch Trockenlegung oder Drainage von Sümpfen, da sich die Larven der die Malaria übertragenden Anophelen in stehenden Gewässern entwickeln;
2. durch planvollen und weitverbreiteten Einsatz von Insektiziden;
3. durch Anwendung der verschiedenen chemotherapeutischen Malariamittel.

Tabelle 1 : Fortschritte in der Malaria-Bekämpfung, 1959 - 1974

Stand der Malaria-Bekämpfung	Bevölkerung in Malaria-Gebieten (Millionen)			
	1959	1964	1969	1974
Von Malaria befreit	289	444	699	799
Unter Malaria-Überwachung	55	355	282	309
Ausgedehnte Mückenbekämpfung bzw. Chemoprophylaxe	505	302	438	464
Insgesamt	849	1101	1419	1572
Keine spezifischen Malaria- Bekämpfungsmaßnahmen	449	459	359	363
Insgesamt	1298	1560	1778	1935

Nach WHO Chronicle 29, 475 (1975)

Die Gründe für die Stagnation bei der Malaria-Ausrottung in den letzten Jahren sind im wesentlichen darin zu suchen, daß schwere Rückfälle bei der Malaria-Bekämpfung in Gebieten zu verzeichnen waren, die sich bereits in der Konsolidierungsphase befanden⁸⁹⁾. Die Mücken wurden gegen Insektizide, die Plasmodien gegenüber Chemotherapeutika resistent⁵⁷⁾. Die ersten Meldungen über das Auftreten resistenter Plasmodien-Stämme kamen aus dem ostasiatischen Raum⁸⁹⁾. In neueren Veröffentlichungen^{57, 58)} wird berichtet, daß auch in Amerika und Afrika Fälle von Resochin-Resistenz zu beobachten sind.

3. Die wichtigsten Malariamittel

(Abbildung 1)

Die Entwicklung zu den heute gebräuchlichen Malariamitteln zeigte ihre ersten Erfolge in der Synthese und Entdeckung der Wirksamkeit des Plasmochins^(R) durch W. Schulemann, F. Schönhöfer und A. Wiegler^{74, 75)}.

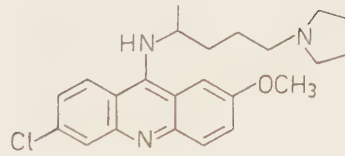
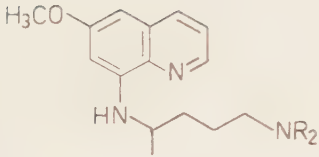
Das erste Mittel, das das Chinin vollständig ersetzen konnte, war das von H. Mauss und F. Mietzsch^{47, 48)} bei Bayer synthetisierte Atebrin^(R).

Wenig später wurde dann von H. Andersag^{1, 36, 37)} das Resochin^(R) entwickelt, das aber erst 1949 in Amerika unter dem Namen Chloroquine in den Handel kam.

In den USA wurde von R.C. Elderfield¹⁵⁾ das Primaquine^(R) dargestellt, das gegenüber dem Plasmochin^(R) bei gleicher Wirksamkeit besser verträglich war.

Chemisch gänzlich anderen Stoffklassen sind die Malariamittel Paludrin^(R), das N¹-(4-Chlorphenyl)-N⁵-isopropyldiguanidin¹⁴⁾, und Pyrimethamin^(R), das 2,4-Diamino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)-pyrimidin⁷⁰⁾, zuzuordnen. Diese Verbindungen sind auch als Prophylaktika von Interesse.

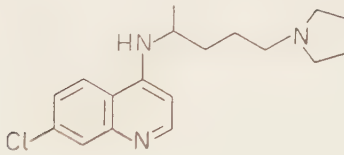
Abbildung 1 : Die wichtigsten Malariamittel



ATEBRIN

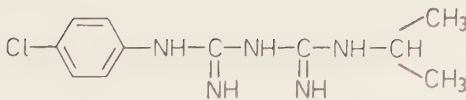
R = C₂H₅ PLASMOCHIN

R = H PRIMAQUINE

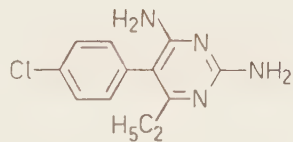


RESOCHIN

CHLOROQUINE



PALUDRIN



PYRIMETHAMIN

4. Die Entwicklung der 6-Aminochinoline

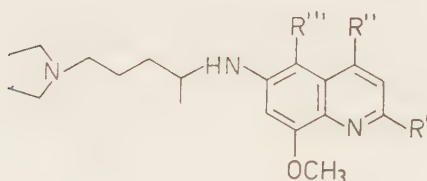


Tabelle 2

I	R' = H	R'' = H	R''' = H
II	R' = H	R'' = H	R''' = OCH ₃
III	R' = CH ₃	R'' = H	R''' = OCH ₃
IV	R' = CH ₃	R'' = CH ₃	R''' = OCH ₃

Bei seinen Arbeiten über basisch alkylierte Aminochinoline untersuchte während des Zweiten Weltkrieges F. Schönhöfer ⁷²⁾ unter anderem auch einige 6-Aminochinoline. Hier zeigte die Verbindung (I) nur eine geringe Malariawirksamkeit. Nach dem Zweiten Weltkrieg beschrieben dann F. Schönhöfer und W. Schulemann ⁷³⁾, daß durch Einführung einer zusätzlichen Methoxygruppe in die 5-Stellung eine Substanz (II) gewonnen wurde, die im Roehl'schen Kanarienvogeltest sogar dem Resochin^(R) überlegen war.

Durch Einführung einer Methylgruppe in 2-Stellung (Verbindung III) ließ sich die Wirksamkeit abermals steigern ⁷³⁾. Gleichzeitig verringerte sich die Toxizität. 1969 führte P. Nickel ⁵¹⁾ eine weitere Methylgruppe in 4-Stellung ein und kam zur Verbindung (IV), die bei besserer Verträglichkeit als (III) eine sehr gute Malariawirksamkeit zeigte und die bei einem Resochin-resistenten Plasmodium berghei - Stamm wirksam war ²⁰⁾.

5. Die Schönhöfer'sche Chinon - Hypothese

Im Jahre 1942 kam F. Schönhöfer ⁷²⁾ auf Grund seiner umfassenden Arbeiten auf dem Chinolinsektor zu folgendem Schluß: "Nur die in 4-, 6- und 8-Stellung basisch alkylierten Aminochinoline lassen eine genügende Malariawirkung erkennen. Betrachten wir diese Verbindungen näher, so sehen wir, daß in diesen 3 Typen die am Chinolinring stehende, substituierte Aminogruppe eine ganz bestimmte Lage zu dem im Ring stehenden Stickstoffatom einnimmt, und zwar in Ortho- bzw. Parastellung zu ihm steht.

Es ist nun bekannt, daß solche ortho- und paraständigen Aminogruppen des Benzolringes durch Oxidation unter Verschiebung der Bindungen von der aromatischen zur chinoiden Struktur in Chinonimine übergeführt werden können. Auch in der Chinolinreihe selbst ist bekannt, daß die Oxidation des 6-Oxychinolins unter bestimmten Bedingungen über Zwischenprodukte führt, die als Chinolinchinone angesprochen werden. So lag der Gedanke nahe, daß nur solche Chinolinderivate Wirkung auf Malariaparasiten zu entfalten vermögen, die im Organismus unter den vielfältigen Umsetzungsmöglichkeiten biologischer Art dadurch leicht in Reaktion treten können, daß sie, vielleicht nur vorübergehend, in Verbindungen mit chinoider Struktur umwandelbar sind. Dies gilt zunächst für die 6- und 8-Stellung. Für die 4-Stellung ist eine Verschiebung der Bindungen zum chinoiden System auch ohne Einwirkung von Oxidationsmitteln durch die bekannte Tautomerie zwischen Aminochinolin und Iminochinolon denkbar."

6. Theorie über die Wirkungsweise der 6- und 8-Aminochinoline
(Abbildung 2)

Schon bald nach Veröffentlichung der Schönhöfer'schen Chinonhypothese fanden sich in der Reihe der 8-Aminochinoline die ersten Beweise für ihre Richtigkeit. Das 5.6-Chinolindion (Va) wurde als ein Metabolit des Plasmochins nachgewiesen. Dieser Metabolit war in vitro sehr gut wirksam. R.W. Berliner³⁸⁾ und E.S. Josephson²⁶⁾ konnten zeigen, daß Plasmochin hingegen in vitro wirkungslos ist.

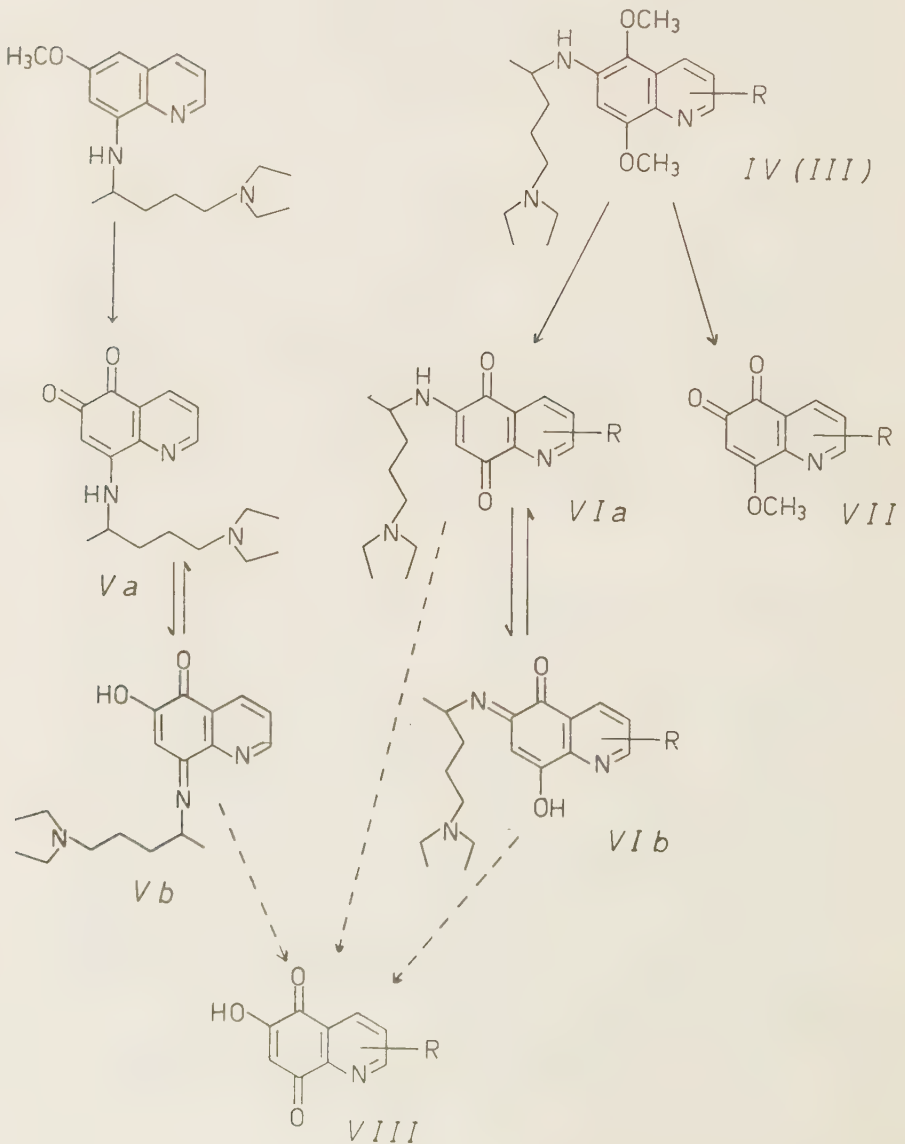
Nach der Chinonhypothese kommen als wirksame Metaboliten der 6-Aminochinoline das 5.8-Chinolindion (VIa) und das 5.6-Chinolindion (VII) in Frage. E.F. Elslager¹⁶⁾ und P. Nickel⁵¹⁾ postulierten unabhängig voneinander, daß das 5.8-Chinolindion (VIa) wahrscheinlich der wirksamere Metabolit sei. H. Paulus⁵⁶⁾ konnte das 5.6-Chinolindion (VII) im Urin und in Exkrementen von Mäusen dünn-schichtchromatographisch nachweisen.

7. Oxidierbarkeit und biologische Wirkung

Da für die Malariawirkung der basisch alkylierten 6- und 8-Aminochinoline im wesentlichen ihre Oxidationsprodukte verantwortlich zu sein scheinen, sollte es mit Hilfe einfacher, chemischer Modellversuche möglich sein, Aussagen über die biologische Wirksamkeit neuer Verbindungen zu machen. P. Nickel⁵³⁾ schlug Kaliumhexacyanoferrat-(III) als Oxidationsmittel für die substituierten 6-Aminochinoline vor. Das aus der Verbindung (IV) gewonnene Oxidationsprodukt war mit dem von H. Paulus⁵⁶⁾ aus biologischem Material isolierten Chinon (VII) identisch (Beschreibung der Oxidationsversuche siehe Experimenteller Teil).

Zur Überprüfung dieses Modells wurden in der Folgezeit circa 50

Abbildung 2 : Diskutiertes Metabolisierungsschema
der 6- und 8-Aminochinoline



basisch alkylierte Aminochinoline, deren biologische Wirksamkeit bekannt war, auf ihre Oxidierbarkeit bzw. Oxidationsgeschwindigkeit hin untersucht ⁹²⁾. Es zeigte sich, daß die Oxidationsgeschwindigkeiten der gegen Plasmodien wirksamen Aminochinoline sich in relativ engen Grenzen bewegten.

1. Die substituierten 6-Aminochinoline (wie Verbindung IV) und die 8-Aminochinoline (wie das Plasmochin) zeigten etwa gleiche, mittlere Oxidationsgeschwindigkeiten.
2. Die Einführung von Halogen in den Pyridinteil der 6-Aminochinoline bewirkte eine starke Abnahme der Oxidationsgeschwindigkeit und führte zu nahezu unwirksamen Verbindungen.
3. 6-Aminochinoline, die in 5- oder 8-Stellung ein H tragen (wie Verbindung I) werden nur sehr langsam oxidiert und zeigen eine um 1 - 2 Zehnerpotenzen geringere Wirksamkeit.
4. Die von A. Wolff ⁹²⁾ und H.R. Seidel ⁷⁷⁾ synthetisierten 7-Aminochinoline bestätigten erneut die Schönhöfer'sche Chinon-Hypothese, indem sie keine biologische Wirksamkeit zeigten, obwohl diese Verbindungen sich oxidieren ließen. Die Oxidationsgeschwindigkeit war aber größer als die der gut wirksamen 6-Aminochinoline.
5. Extrem schnell wurden die 5-Aminochinoline oxidiert. Auch in dieser Verbindungsklasse wurden bisher noch keine hochwirksamen Substanzen gefunden.

Abschließend läßt sich feststellen, daß Voraussagen über die biologische Wirksamkeit von Aminochinolininen mit Hilfe dieses Modells getroffen werden können. Sind jedoch in vivo andere biochemische Prozesse außer Oxidation und Hydrolyse für die Entstehung wirksamer Metaboliten verantwortlich, so dürfen Rückschlüsse aus diesen Modellversuchen auf die biologische Wirksamkeit nur unter Vorbehalten gezogen werden. Auch sind in dieses System Unterschiede bei der Verteilung von Substanzen zwischen den einzelnen Kompartimenten nicht mit eingeschlossen.

8. Zielsetzung der Untersuchungen

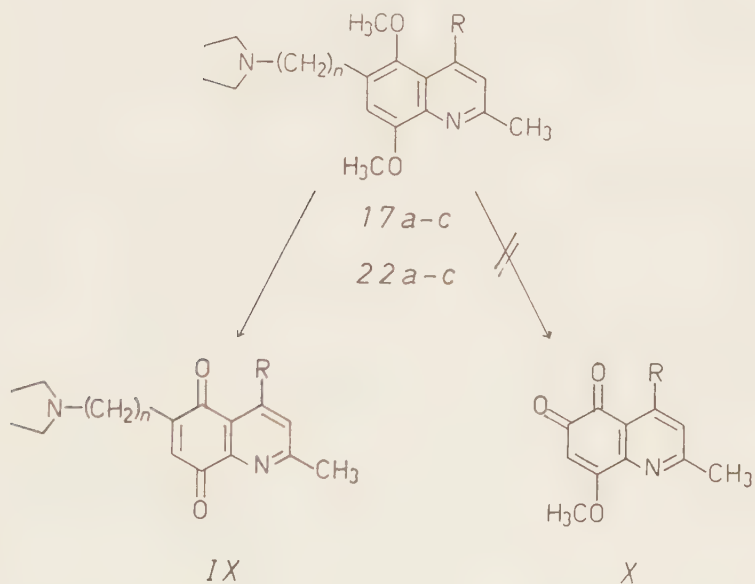
Bestimmung, welcher der möglichen Chinonmetaboliten der 6-Aminochinoline für die Wirksamkeit verantwortlich ist.

(Abbildungen 3 - 5)

Die zahlreichen Untersuchungen der 6-Aminochinoline haben gezeigt, daß nur bestimmte Metaboliten für die Wirksamkeit verantwortlich sind. Es kommen hierfür das ortho- und das para-Chinon (VIa, VII) in Frage. Es galt nun abzuklären, welcher der wirksamere Metabolit ist. Zur Beantwortung dieser Frage wurden folgende Variationen am 6-Aminochinolinmolekül durchgeführt:

1. Die -NH- Gruppe der 6-Aminochinoline vom Typ (III und IV) wurde gegen eine -CH₂- Gruppe ausgetauscht (Abbildung 3). Man kam so in die neue Verbindungsklasse der in 6-Stellung basisch alkylierten 5,8-Dimethoxy-chinoline (17 a-c, 22 a-c). Falls derartige Substanzen eine biologische Wirksamkeit entfalten, kommen hier als wirksame Metaboliten nur para-Chinone vom Typ (IX) in Frage. Eine ortho-Chinonbildung (X) ist nicht möglich, da die -NH-Funktion fehlt, die als Angriffspunkt für die Oxidation und hydrolytische Spaltung unerlässlich ist.
2. Der Austausch der -NH- Gruppe in den 6-Aminochinolinen vom Typ (III und IV) durch ein O-Atom führt zu den 6-Aminoalkoxy-5,8-dimethoxy-chinolinen (30 a,b; 33 a,b) (Abbildung 4). Auch in diesem Fall ist vornehmlich die Entstehung von basisch alkyliertem para-Chinon (XI) denkbar. Weiterhin besteht bei einer O-Desalkylierung einerseits die Möglichkeit zu einer ortho-Chinonbildung (XII), andererseits kann die Substanz zu einem 6-Hydroxy-p-chinolinchinon (XIII) abgebaut werden. Diese Metabolisierung hat schon A. W o l f f ⁹²⁾ diskutiert. Man gelangt damit in die Nähe

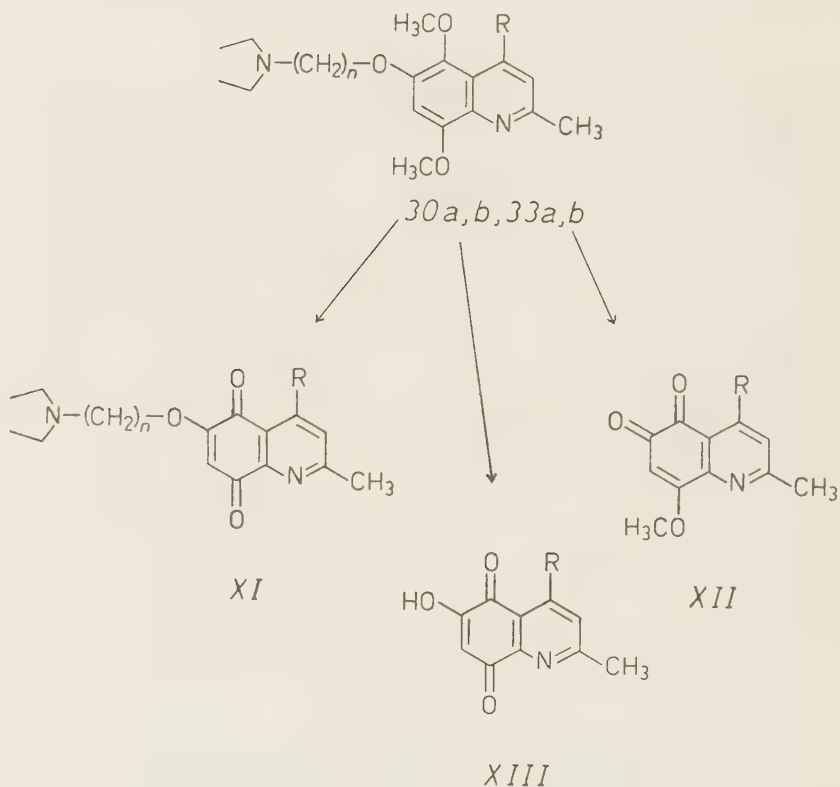
Abbildung 3 : Diskutierte Metabolisierung der
6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5,8-
dimethoxy-chinoline



17, 22	n
a	2
b	3
c	4

	R
17	H
22	CH ₃

Abbildung 4 : Diskutierte Metabolisierung der
6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-5,8-
dimethoxy-chinoline



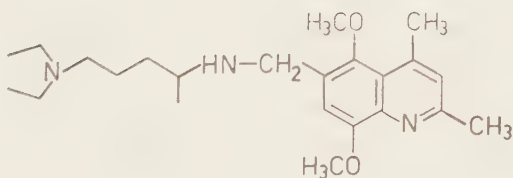
30, 33	<i>n</i>
<i>a</i>	2
<i>b</i>	3

	<i>R</i>
30	CH ₃
33	H

der Verbindungsklasse der substituierten 6-Hydroxy-chino-
linchinone, deren Malariawirksamkeit von T.H. Fol-
ker^{59, 60, 61}) erkannt wurde. Die Arbeitskreise um T.H.
Folker und L.F. Fieser^{18, 19}) haben umfangreiche
Studien über den biochemischen Angriff malariawirksamer
Chinone als Antimetaboliten des Coenzym Q₈ durchgeführt
(siehe Kapitel 10: Malariawirksame Verbindungen als Anti-
metaboliten des Coenzym Q).

3. An die Untersuchung der biologischen Wirksamkeit und an die
Bestimmung der Oxidationsgeschwindigkeiten dieser neuen
Verbindungen lassen sich dann Aussagen über die Notwendig-
keit des Vorhandenseins der -NH- Gruppe und über deren
Lokalisation anschließen. Um diese Frage abzuklären, wurde
als weitere Variation eine -CH₂- Einschiebung zwischen der
-NH- Gruppierung und dem Aromaten vorgenommen.

Abbildung 5 :



9. Ergebnisse und Diskussion

Die 6-Aminoalkyl-5,8-dimethoxy-chinoline (17 a-c, 22 a-c) wurden synthetisiert. Die Substanzen zeigten bei der Prüfung auf Malaria-Wirksamkeit nach dem Verfahren von E. F i n k und W. K r e t s c h - m a r ²¹⁾ keine Wirksamkeit gegenüber mit Plasmodium vinckei infizierten Mäusen. Nach dieser Untersuchung läßt sich annehmen, daß das gewünschte para-Chinon (IX) sich in vivo kaum bildet, oder daß das entstandene para-Chinon keine signifikante Wirksamkeit zeigt. Diese Untersuchung steht im Einklang mit den Untersuchungen von E. F i n k ²²⁾, der 1976 zeigen konnte, daß das von W. S t e u - d i n g ⁸¹⁾ synthetisierte para-Chinon (VIa) der Verbindung (IV) beim in vitro-Test nur etwa 1/30 der Wirksamkeit des ortho-Chinons aufweist.

Bei Versuchen, die 6-Aminoalkyl-5,8-dimethoxy-chinoline (17 a-c, 22 a-c) mit Kaliumhexacyanoferrat-(III) zu oxidieren, wurden bei physiologischen pH-Werten keine meßbaren Oxidationsgeschwindigkeiten festgestellt. Erst bei pH-Werten größer als 8 konnte dünn-schichtchromatographisch eine Umsetzung nachgewiesen werden.

Auch die von mir synthetisierten 6-Aminoalkoxy-5,8-dimethoxy-chinoline (30 a,b) zeigten keine biologische Wirksamkeit. Eine para-Chinonbildung zu (XI) scheint auch bei diesen Verbindungen in vivo und in vitro nicht- oder nur äußerst langsam - einzutreten. Eine O-Desalkylierung und somit eine ortho-Chinonbildung zu (XII) ist auf Grund der Unwirksamkeit von (30 a,b) auszuschließen.

Schon F. Schönhöfer ⁷²⁾ postulierte in seinen Arbeiten die Wirksamkeit der 6-Aminochinoline. Die Stellung der -NH-Gruppe am Aromaten erscheint unbedingt erforderlich zu sein, da Oxidation und Hydrolyse wahrscheinlich primär am Stickstoff der -NH-Funktion beginnen. Eine -CH₂-Einschiebung führt zu unwirksamen Verbindungen. In der 8-Aminochinolin-Reihe ist eine derartige Verbindung wie das 8-[(3-Diaethylamino-propyl)-aminomethyl]-6-methoxy-chinolin (SN 14.773) mit geringer Malariawirksamkeit ⁹¹⁾ bekannt.

10. Malariawirksame Verbindungen als Antimetaboliten des Coenzym Q

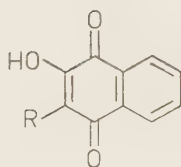
In dem selben Jahr, in dem F. Schönhöfer⁷²⁾ seine Chinon-Hypothese veröffentlichte, erkannte der Arbeitskreis um L.F. Fieser¹⁸⁾ die Malariawirksamkeit von Hydrolapachol (XV) und von zwei strukturell ähnlichen 2-Alkyl-3-hydroxy-1.4-naphthochinonen (XVI, XVII). Diese Verbindungen zeigten neben curativer auch prophylaktische Wirkung bei mit Plasmodium gallinaceum infizierten Küken^{10, 88, 91)}. (XVII) soll Malaria beim Menschen vollständig ausheilen¹⁸⁾.

Die ersten Hinweise für den Wirkungsmechanismus malariawirksamer Naphthochinone gab 1945 W.B. Wendell⁸⁷⁾, als er erkannte, daß (XVII) die Zellatmung von mit Plasmodien infizierten Erythrocyten um circa 50 % verminderte. Aber erst nach der Entdeckung der Coenzyme Q konnte von D. Hendlin und T.M. Cook²⁸⁾ gezeigt werden, daß die Naphthochinone die Succinat-Dehydrogenase hemmen. J.L. Howland³⁵⁾ erkannte wenig später den hemmenden Einfluß der 2-Alkyl-3-hydroxy-1.4-naphthochinone auf die NADH-Dehydrogenase. Der entscheidende Fortschritt gelang 1967 P.J. Rietz, F.S. Skelton und K. Folker^{66, 67)}; Sie entdeckten in Plasmodien die Coenzyme Q₈ und Q₉. Hiermit scheint es gesichert, daß die Malariawirksamkeit der Naphthochinone und Chinolinchinone (z.B.: XVIII - XXI), die von K. Folker^{59, 60)} sehr zahlreich synthetisiert und getestet wurden, wenigstens zum Teil auf einer Beeinflussung der Biosynthese des Coenzym Q₈ oder auf einer Beeinflussung der Funktion des Coenzym Q₈ im Stoffwechsel der Plasmodien beruht.

Im Metabolisierungsschema der 6- und 8-Aminochinoline lassen sich - wie Abbildung 2 zeigt - auch derartige Hydroxy-chinolonimine (Vb, VIb) als tautomere Formen der sonst üblichen Chinolindione (Va, VIa) formulieren. Bei weiterer hydrolytischer Aufspaltung von

Abbildung 6 :

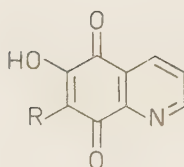
Malariawirksame Naphthochinone und
Chinolinchinone



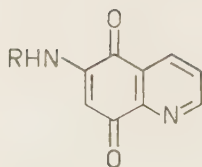
XV $R = -(CH_2)-CH(CH_3)_2$
HYDROLAPACHOL

XVI $R = -(CH_2)_8-C(OH)(C_5H_{11})_2$

XVII $R = -(CH_2)_3-$ 

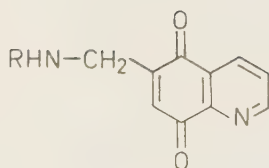


XVIII $R = -(CH_2)_n-CH_3$
 $n = 4, 7, 12-15, 18$



XIX $R = -(CH_2)_n-CH_3$
 $n = 3, 6, 9, 11-15$

XX $R =$ 



XXI $R = -(CH_2)_{13}-CH_3$

(Vb, VIb) ist auch die Bildung eines 6-Hydroxy-chinolinchinons (VIII) denkbar. So können vielleicht auch die wirksamen Metaboliten der 6- und 8-Aminochinoline als Antimetaboliten des Coenzym Q_8 aufgefaßt werden.

B. Chemisch-theoretischer Teil

1. 6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl-
chinoline (17 a-c)

(Formelschema 1-3)

1.1. 2,5-Dimethoxy-phenylalkylcarbonsäure (4 a-c)

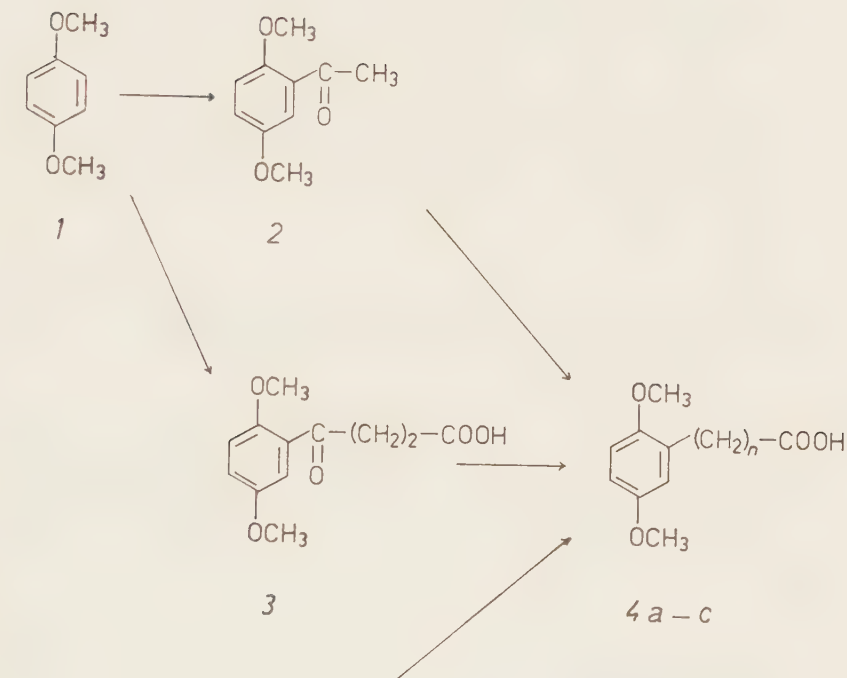
(Formelschema 1)

Als Ausgangsprodukte für die Synthesen der 6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoline (17 a-c) dienten die Phenylalkylcarbonsäuren (4 a-c).

Die Verbindungen (4 a, 4 c) wurden, ausgehend vom Hydrochinon-dimethyläther (1), in literaturbekannter Weise ^{49, 93)} hergestellt. Bei der Wolff-Kishner-Reduktion ⁸³⁾ von (3) nach (4c) mußte unter genauer Temperaturkontrolle gearbeitet werden; außerdem hing die Höhe der Ausbeute weitgehend von der Güte des verwendeten Triäthylenglycols ab.

Ausgangsprodukt für die Synthese von (4b) war der 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (5), der nach J. S. Buck ⁷⁾ analog einer Arbeitsvorschrift von K. Brand und O. Horn ⁵⁾ zur 2,5-Dimethoxyzimtsäure (6) umgesetzt wurde. Aus (6) gewann man abweichend von den Arbeitsvorschriften von Leaf und Neuberger ⁴²⁾, die in wäßriger Lösung bei 100 at arbeiteten, die 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-propionsäure (4b) durch katalytische Reduktion mit Raney-Nickel in methanolischer Natronlauge bei Zimmertemperatur und Normaldruck.

Formelschema 1



4	n
a	1
b	2
c	3

1.2. 2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylalkylcarbonsäuren (7 a-c)

(Formelschema 2)

Analog der Nitrierung von 2,5-Dimethoxybenzol ⁸⁶⁾ erfolgte die Nitrierung der Phenylalkylcarbonsäuren (4 a-c) in Eisessig mit 33 proz. Salpetersäure bei Raumtemperatur ohne Kühlung des Reaktionsgemisches. Nach dieser Methode wurde (7a) unter milderen Reaktionsbedingungen mit besseren Ausbeuten gewonnen als nach den in der Literatur ^{34, 79)} von A. H o w e und M. S. S i m o n beschriebenen Verfahren.

1.3. 2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylalkylcarbonsäure-
aethylester (8 a-c)

Die Veresterung ^{33a)} der Nitrophenylalkylcarbonsäuren (7 a-c) erfolgte durch 5 stdg. Kochen in wasserfreiem Aethanol mit konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator. Durch azeotrope Veresterung konnte (8b) nur in geringerer Ausbeute erhalten werden.

1.4. 4-Amino-2,5-dimethoxy-phenylalkylcarbonsäure-
aethylester (9 a-c)

Zur Reduktion der Nitrophenylalkylcarbonsäure-aethylester (8 a-c) eignete sich von den literaturbekannten Verfahren ^{33b, 51, 62)} am besten die katalytische Reduktion mit Raney-Nickel. Als Lösungsmittel wurden Methanol und Aceton verwendet. Aceton ist ein besseres Lösungsmittel für (8 a-c); deshalb konnte hier in konzentrierten Lösungen gearbeitet werden. Da unter diesen Bedingungen auch das Aceton selbst reduziert wird, hört die Wasserstoffaufnahme nach beendeter Reduktion der Nitrogruppe nicht auf. Es mußte jeweils so

lange hydriert werden, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar war. Meist wurde der Reduktion in Methanol der Vorzug gegeben. Beim Hydrieren in Aceton und Methanol wurden identische Produkte erhalten. Eine als Nebenreaktion mögliche reduktive Aminierung des Acetons erfolgte daher nicht.

1.5. 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinalkyl-
carbonsäure-aethylester (11 a-c)

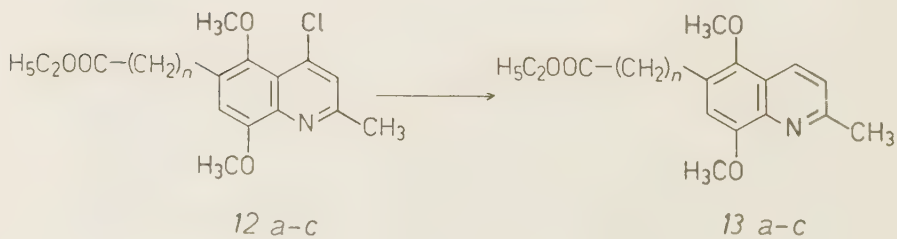
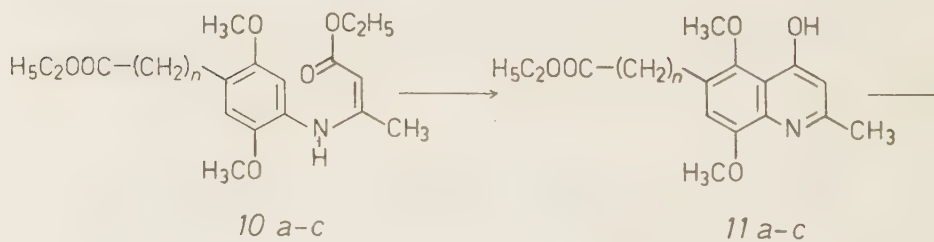
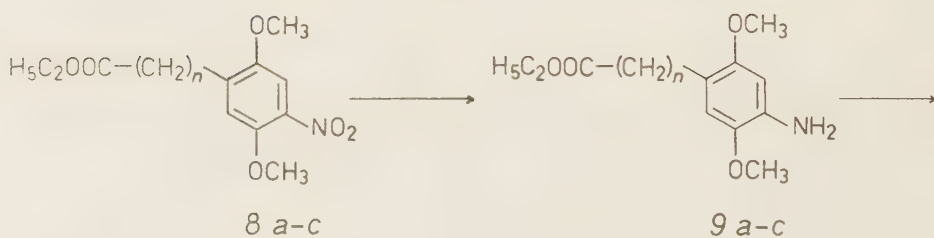
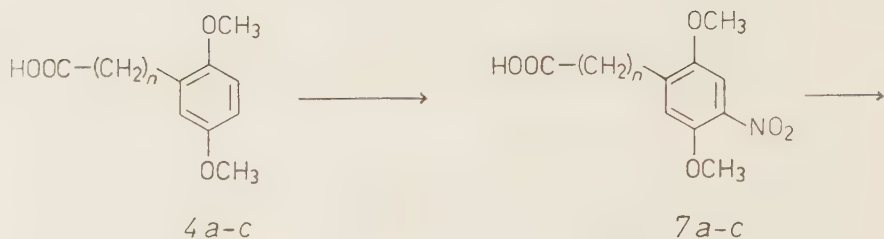
Die Kondensation von (9 a-c) mit Acetessigester zu den 3-(4-Aethoxycarbonylalkyl-2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-aethylestern (10 a-c) erfolgte nach S. Coffey^{1, 11)} durch Kochen am Wasserabscheider in Gegenwart katalytischer Mengen Salzsäure.

Die Enamine (10 a-c) wurden nach M. Conrad und L. Limpach¹³⁾ durch kurzzeitiges Erhitzen in Diphyl^{63, 65)} cyclisiert. Normalerweise kristallisieren bei dieser Arbeitsweise die 4-Hydroxychinoline in guter Ausbeute und Reinheit aus^{41, 51, 92)}.

Von (11 a-c) kristallisierte nur (11a) in annehmbaren Ausbeuten aus. (11b, 11c) sind offensichtlich bereits so lipophil, daß sie in Diphyl auch in der Kälte sehr gut löslich sind. (11b) konnte durch Zugabe von Petroläther nur in unbefriedigenden Ausbeuten aus den Reaktionsansätzen ausgefällt werden. Bei (11c) versagte auch dieses Verfahren. (11b, 11c) wurden jedoch in circa 30proz. Ausbeute durch mehrmaliges Auskochen des Diphyls mit Wasser gewonnen.

Die Verbindung (11b) wurde auch, analog einer Vorschrift von A.K. Mallams und S.S. Israelstam⁴³⁾, in einer Eintopfreaktion aus dem entsprechenden Anilin (9b) und Acetessigester durch 1stdg. Erhitzen in Polyphosphorsäure dargestellt. Die Ausbeuten waren bei dieser Methode aber niedriger als die bei der Synthese nach Conrad - Limpach.

Formelschema 2



4, 7 - 13	n
a	1
b	2
c	3

1.6. 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinalkyl-
carbonsäure-aethylester (12 a-c)

In (11 a-c) wurden die 4-Hydroxy-Gruppen durch Erhitzen mit Phosphoroxidchlorid gegen 4-Chlor ausgetauscht ^{33c}). Normalerweise wird die Reaktion mit einem großen Überschuß an Phosphoroxidchlorid durchgeführt, welches auch als Lösungsmittel dient. Unter milderen Bedingungen kann auch mit Acetonitril als Lösungsmittel gearbeitet werden, wobei (12 a-c) in sehr reiner Form anfielen.

1.7. 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinalkylcarbonsäure-
aethylester (13 a-c)

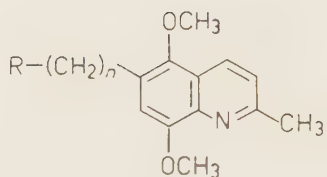
Um eine Esterspaltung auszuschließen, erfolgte die katalytische Enthalogenierung von (12 a-c) in wasserfreier, methanolischer Kalilauge ^{33d, 40}). Das Raney-Nickel wurde durch 3 maliges Suspensieren mit absolutem Methanol entwässert. Die Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff verlief äußerst rasch. Eine weitere H₂-Aufnahme erfolgte sehr langsam. Ein Hydrier-Ansatz von (12a) wurde nach Aufnahme von 1 Mol H₂ noch längere Zeit weiterhydriert, dabei tauchte im DC ein zusätzlicher, nicht fluoreszierender Fleck auf, wahrscheinlich das 1,2,3,4-Tetrahydroderivat von (13a) ⁵²).

1.8. 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinalkylcarbonsäure-
diaethylamide (16 a-c)

(Formelschema 3)

Die Verseifung von (13 a-c) gelang in guten Ausbeuten durch 2 stdg. Kochen in aequimolaren Mengen Natronlauge ^{33e}). Die staubtrockenen Natrium-Salze der 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinalkylcarbon-

Formelschema 3



14 a - c

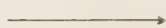
$R = \text{COONa}$

13 a - c . $R = \text{COOC}_2\text{H}_5$



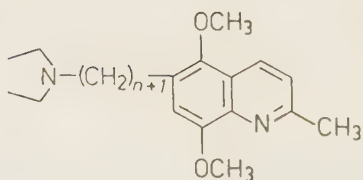
15 a - c

$R = \text{COCl}$



16 a - c

$R = \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$



17 a - c

13 - 17	n
a	1
b	2
c	3

säuren (14 a-c) wurden durch Einengen der Ansätze bis zur Trockene gewonnen.

Aus den pulvertrockenen Natrium-Salzen (14 a-c) wurden mit Phosphoroxidchlorid in wasserfreiem Benzol die 5.8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinalkylcarbonsäurechloride (15 a-c) hergestellt ^{33f, 69}).

Durch Eintragen der rohen Säurechloride (15 a-c) in benzolische Diaethylaminlösung wurden die substituierten Säureamide (16 a-c) synthetisiert ^{33g, 44}).

1. 9. 6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5.8-dimethoxy-2-methyl-
chinoline (17 a-c)

N,N-Dialkyl-carbonsäureamide lassen sich unter milden Bedingungen mit Lithiumalanat zu den entsprechenden tertiären Aminen reduzieren ^{6, 54}). Bei der Reduktion von (16 a-c) nach dieser Methode lagen die Ausbeuten nur bei circa 50 %. Hauptnebenreaktion dürfte eine Spaltung der Amidgruppe sein, wobei die entsprechenden Alkohole anstelle der Amine entstehen ³²).

Weiterhin entstehen bei dieser Reaktion als Nebenprodukte auch die entsprechenden 1.2.3.4-Tetrahydrochinoline von (17 a-c). Dies läßt sich massenspektrographisch durch die $[M + 4]^+$ -Peaks von (17 a-c) und deren Spaltprodukte nachweisen. Bei der Reduktion ist also darauf zu achten, daß nicht mit einem zu großen Überschuß an Lithiumalanat reduziert wird.

Die synthetisierten Basen (17 a-c; 22 a-c; 30 a,b; 32 a,b; 44) waren generell von öligter Konsistenz. Sie wurden daher mit molaren Mengen Naphthalin-1,5-disulfonsäure in ihre stabilen Salze überführt ⁵¹).

2. 6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-
 chinoline (22 a-c)

(Formelschema 4)

2.1. 4-(ω -Diaethylaminoalkyl)-2,5-dimethoxy-aniline (21 a-c)

Aus den 2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylalkylcarbonsäuren (7 a-c) wurden durch Kochen mit Thionylchlorid in wasserfreiem Benzol ⁸²⁾ die 2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylalkylcarbonsäurechloride (18 a-c) hergestellt. Bei dieser recht milden Methode brauchte nicht unter Temperaturkontrolle gearbeitet werden.

Die rohen Säurechloride (18 a-c) wurden zur Darstellung der 2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylalkylcarbonsäure-diaethylamide (19 a-c) in eine gekühlte 25 proz. Diaethylaminlösung eingetragen ⁸²⁾. Hier konnte ohne Schwierigkeiten in wäßriger Lösung gearbeitet werden, da die Amidbildung wesentlich rascher verläuft als die Hydrolyse des Säureamids ^{33g)}. Als säurebindendes Mittel benutzte man zweckmäßig einen Überschuß des Amins.

Die katalytische Reduktion von (19 a-c) mit Raney-Nickel zu den 4-Amino-2,5-dimethoxy-phenylalkylcarbonsäure-diaethylamiden (20 a-c) erfolgte entsprechend 1.4. (Seite 22).

Die Carbonsäureamide (20 a-c) wurden mit Lithiumalanat analog 1.9 (Seite 27) zu den 4-(ω -Diaethylaminoalkyl)-2,5-dimethoxy-anilinen (21 a-c) reduziert.

2.2. 6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-
 chinoline (22 a-c)

Die Synthese der 6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinoline (22 a-c) erfolgte nach der Methode von C.

Beyer^{3,46)}. Hierfür wurden die Aniline (21 a-c) mit einem Reaktionsgemisch^{64,68)} versetzt, das durch Sättigen einer Mischung aus Paraldehyd und Aceton mit Chlorwasserstoffgas erhalten worden war. Der Ringschluß zum Chinolin erfolgte durch 48 stdg. Kochen mit dem Reaktionsgemisch. Üblicherweise wird bei dieser Reaktion Nitrobenzol als Oxidationsmittel verwendet. Im Hinblick auf die Skraup-sche-Chinolinsynthese²⁵⁾ empfahl W.R. Hölzel³¹⁾, das Nitrobenzol durch Arsensäure zu ersetzen. Dieses Verfahren bewährte sich bei der Synthese von (22 a-c).

3. 6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinoline (30 a,b) und 6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinoline (33 a,b)

(Formelschema 5-7)

3. 1. 4-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-2.5-dimethoxy-acetanilide (27a,b)

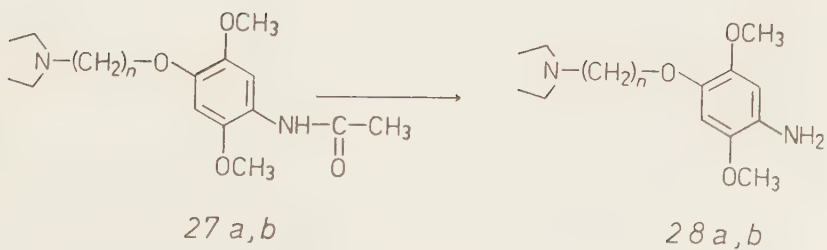
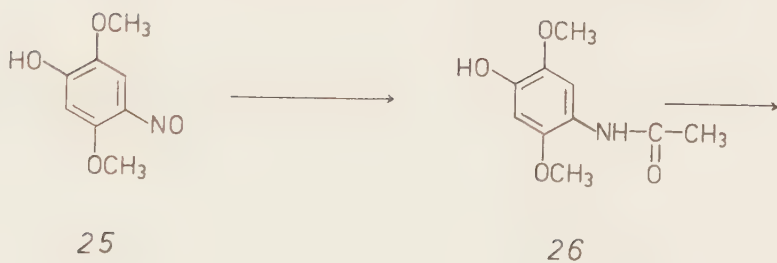
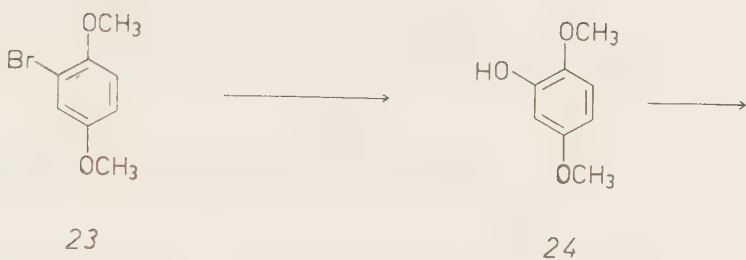
(Formelschema 5)

Ausgehend vom 2.5-Dimethoxy-brombenzol (23)^{53a)} wurde auf literaturbekanntem Wege^{17,23)} das 4-Hydroxy-2.5-dimethoxy-acetanilid (26) hergestellt, welches die Schlüsselverbindung für die Synthese der verschieden substituierten Aminoalkoxychinoline (30 a,b; 32 a,b) war.

(26) wurde in Aceton/Kaliumcarbonat^{8,9)} mit 2-Chlor-1-diaethylaminoäthan bzw. 3-Chlor-1-diaethylaminopropan²⁴⁾ zu (27a) bzw. (27b) alkyliert. Bei dieser Reaktion traten außerordentlich unangenehm riechende Nebenprodukte auf, die nicht weiter identifiziert wurden.

Verätherungen sind unter sehr milden Bedingungen mit Hilfe von Phasentransfer-Katalysatoren möglich³⁰⁾. Bei diesem Verfahren sind

Formelschema 5



27,28	n
a	2
b	3

keine wasserfreien Medien erforderlich. Ein Versuch, (26) auf diese Weise zu (27a) zu alkylieren, führte in wenigen Minuten zu einer tiefvioletten Verfärbung. Nach DC war kein (26) mehr vorhanden, ohne daß (27a) nachzuweisen war. Wahrscheinlich wird (26) unter diesen Reaktionsbedingungen sehr schnell entacetyliert, wobei das äußerst oxidationsempfindliche 2,5-Dimethoxy-4-aminophenol entsteht.

3.2. 4-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-2,5-dimethoxy-aniline (28 a, b)

(27a) wurde durch Kochen in Salzsäure entacetyliert. Bessere Ergebnisse wurden erzielt, wenn die Entacetylierung in einer alkalischen Glycolmonomethyläther-Lösung durchgeführt wurde. (28b) wurde nach dieser Variante erhalten.

3.3. 6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinoline (30 a, b)

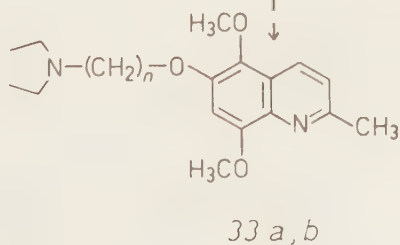
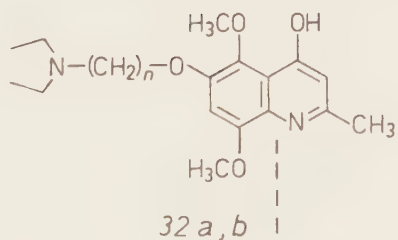
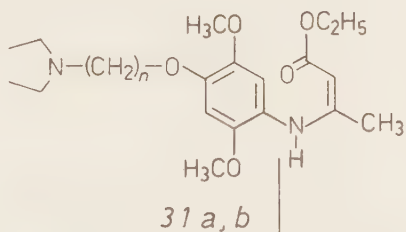
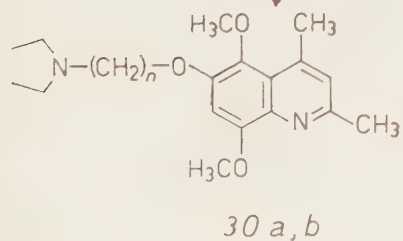
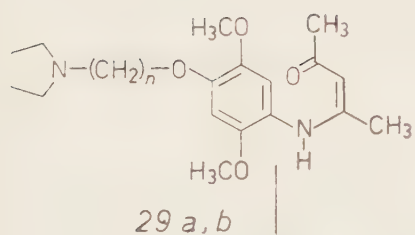
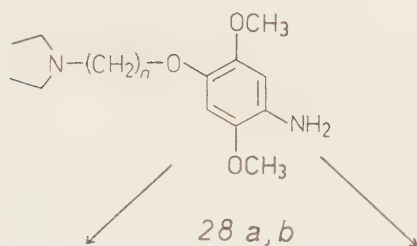
(Formelschema 6)

Zur Synthese von 2,4-Dimethylchinolinen bieten sich die beiden Verfahren an: der universellere Ringschluß nach C. Beyer^{3, 46)} und der in seinen Möglichkeiten begrenztere nach A. Combes¹²⁾.

(30 a, b) ließen sich nach dem Beyer-Ringschluß nicht darstellen, da eine Ätherspaltung wahrscheinlich schneller erfolgte als der Ringschluß. Nach DC entstanden eine Serie gefärbter Produkte - wahrscheinlich Oxidationsprodukte der Aniline (28 a, b).

Die für den Ringschluß nach Combes erforderlichen Enamine (29 a, b) wurden durch mehrstündiges Kochen der Aniline (28 a, b) mit Acetylaceton in Toluol nach Zugabe katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure dargestellt.

Formelschema 6



28 - 33	n
a	2
b	3

Das Gelingen des Ringschlusses nach C o m b e s ist stark abhängig von der Stellung der Substituenten am aromatischen Amin^{4, 68)}:

- 1) Methoxy-Substituenten begünstigen einen Ringschluß, wenn sie sich in meta-Stellung zum Stickstoff des Enamins befinden.
- 2) Äthergruppen in ortho- oder para-Stellung zum Stickstoff des Enamins verhindern den Ringschluß. Befinden sich jedoch außer den Äthergruppierungen in ortho- oder para-Stellung noch eine dritte in meta-Stellung zum Stickstoff des Enamins, so wird der deaktivierende Einfluß aufgehoben und ein Ringschluß ist wieder möglich.

Auch beim Ringschluß nach C o m b e s in konzentrierter Schwefelsäure entstanden unter den üblichen Bedingungen - kurzes Erhitzen auf 70 - 100°C - überwiegend tiefgefärbte Oxidationsprodukte. Ließ man dagegen (29 a, b) bei Raumtemperatur in konz. Schwefelsäure 48 h stehen, dann wurde (30 a, b) in mäßigen Ausbeuten erhalten.

3. 4. 6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-5, 8-dimethoxy-4-hydroxy-2-methyl-chinoline (32 a, b)

(28 a, b) wurden mit Acetessigester zu den entsprechenden Enaminen (31 a, b) umgesetzt, die, wie bereits in 1.5. (Seite 23) beschrieben, nach Conrad-Limpach¹³⁾ in siedendem Diphy^{63, 65)} zu 4 -Hydroxychinolinen (32 a, b) zyklisiert wurden . (32 a, b) fielen neben etlichen tiefgefärbten Oxidationsprodukten nur in geringen Ausbeuten an. Nach Reinigung über Säulen- und präparative Schichtchromatographie konnten (32 a, b) nur massenspektrographisch identifiziert werden.

Aus (32 a, b) sollten analog 1.6. und 1.7. (Seite 25) die 6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinoline (33a, b) über die entsprechenden 4-Chlorchinoline hergestellt werden. Aus Substanzmangel war dies nicht möglich.

Da die Verbindungen (32 a, b) auf dem skizzierten Wege so schlecht zu erhalten waren, wurde versucht, die Reihenfolge der Reaktionsschritte umzukehren und die 6-Diaethylaminoalkoxy-Gruppe im letzten Reaktionsschritt einzuführen. Als Ausgangsprodukt waren hierfür das 6-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (37a) bzw. das 4.6-Dihydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (37b) erforderlich. Zur Darstellung wurden die folgenden Synthesewege beschriftet (Formelschema 7):

- 1) Aus dem 6-Amino-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (34)⁵¹⁾ wurde das Diazoniumsalz (35) hergestellt. Durch Verkochen der wäßrigen Diazoniumsalzlösung gelang es nicht, die Verbindung (37a) darzustellen. Es entstanden nach DC nur blaurote, nicht näher bestimmte Oxidationsprodukte.
- 2) Die Synthese von (37a) gelang ebenfalls nicht mit Hilfe der Grignard-Reaktion^{33h)}. Das 6-Brom-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (36) setzte sich nach Zusatz von 1/3 mol Isopropylbromid mit Magnesium zwar zum entsprechenden Grignard-Produkt um, doch es entstanden nach Durchleiten von Sauerstoff auch auf diesem Syntheseweg nur stark gefärbte Oxidationsprodukte.
- 3) Als weiterer Syntheseweg zur Darstellung des 6-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolins (37a) und des 4.6-Dihydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolins (37b) bot sich die saure Ätherspaltung der entsprechend substituierten 6-Benzyl oxychinoline (41 d, h) bzw. 6-Isopropoxy chinoline (41 c, g) an³³ⁱ⁾. Man kann sich hier die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Spaltung der verschie-

Formelschema 7

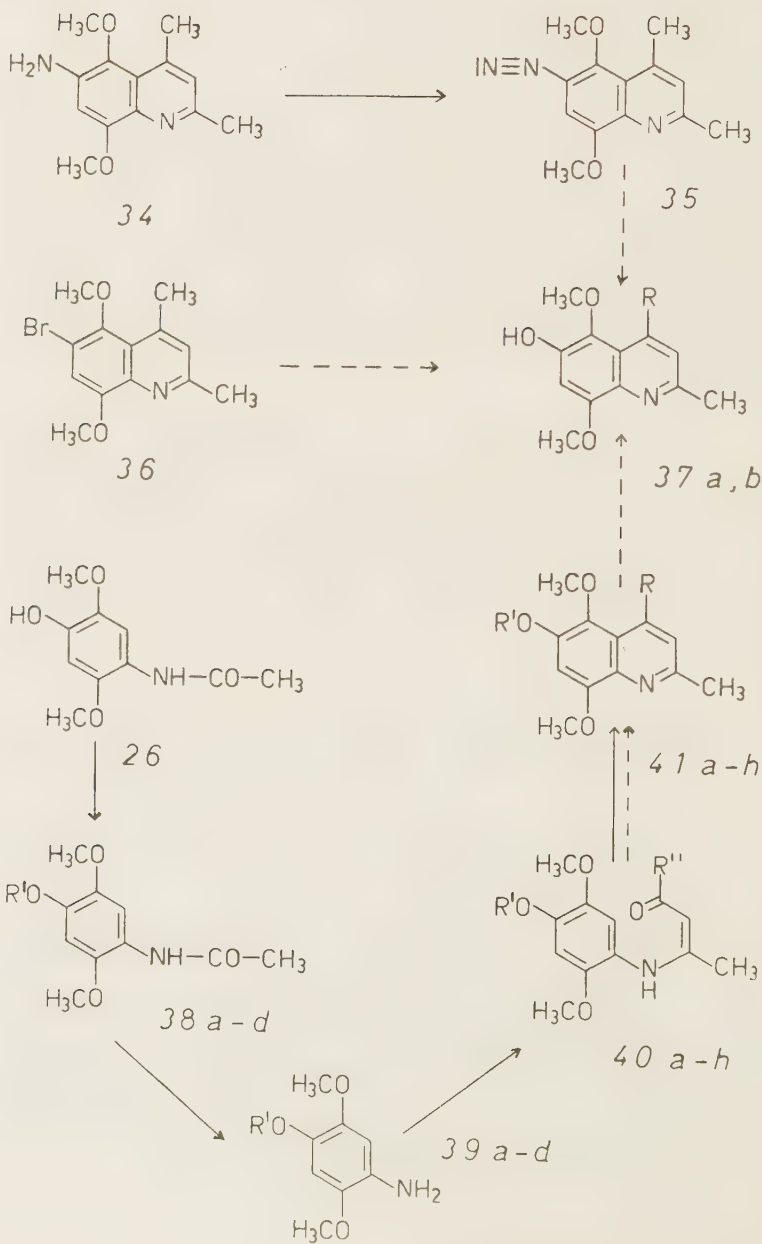


Tabelle 3

Nr.	R	R'	R''
<u>37</u> a	CH ₃		
b	OH		
<u>38, 39</u> a		CH ₃	
b		C ₂ H ₅	
c		i-C ₃ H ₇	
d		CH ₂ -C ₆ H ₅	
<u>40</u> a		CH ₃	CH ₃
b		C ₂ H ₅	CH ₃
c		i-C ₃ H ₇	CH ₃
d		CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃
e		CH ₃	OC ₂ H ₅
f		C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
g		i-C ₃ H ₇	OC ₂ H ₅
h		CH ₂ -C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅
<u>41</u> a	CH ₃	CH ₃	
b	CH ₃	C ₂ H ₅	
c	CH ₃	i-C ₃ H ₇	
d	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	
e	OH	CH ₃	
f	OH	C ₂ H ₅	
g	OH	i-C ₃ H ₇	
h	OH	CH ₂ -C ₆ H ₅	

denen Äther zu Nutze machen. Nach B. W. Tronow und L. W. Ladigina⁸⁵⁾ werden Isopropyl-phenyl-äther circa 3 mal so schnell und Benzyl-phenyl-äther etwa 1000 mal so schnell gespalten wie die entsprechenden Methyl-phenyl-äther.

Als Modellsubstanz dieser Verbindungsklasse wurde aus dem 2,4,5-Trimethoxy-anilin (39a) das 5,6,8-Trimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (41a) bzw. das 4-Hydroxy-5,6,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (41e) hergestellt. Überraschenderweise verlief die Synthese wesentlich weniger gut als diejenige des analogen 5,8-Dimethoxy-2-methyl-chinolins bzw. 5,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolins. Bereits die Enaminbildung (40 a, e) verlief nur sehr langsam nach den üblichen Verfahren. Wesentlich rascher bildeten sich die Enamine (40 a, e) beim Kochen des Anilins (39a) in einem Überschuß von Acetylaceton bzw. Acetessigester. Der Ringschluß zu (41a) lieferte nur in kalter Schwefelsäure brauchbare Ergebnisse. Die substituierten 5,6,8-Trimethoxy-chinoline (41 a, e) erwiesen sich als viel empfindlicher als die in 6-Stellung nicht substituierten 5,8-Dimethoxy-chinoline⁺⁾ .

Die Darstellung des 4-Benzoyloxy-2,5-dimethoxy-anilins (39d) aus (26) verlief recht glatt auf dem skizzierten Wege. Die Umsetzung zu dem Enamin (40d) durch Kochen in Acetylaceton führte zu einem dunkelgelben, kristallinen Produkt. Ein Ringschluß zu (41d) war nicht möglich⁺⁾ .

Im folgenden synthetisierte ich das 6-Aethoxy-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (41b) bzw. das entsprechende 4-Hydroxy-2-methyl-chinolin (41f). Der Ringschluß der Enamine (40 b, f) zu den 6-Aethoxychinolinen (41 b, f) gelang nur mit mäßigen Ausbeuten. Eine saure Ätherspaltung führte zu violetten Oxidationsprodukten. Es war wahrscheinlich nicht nur eine 6-Desalkylierung eingetreten.

+) Die Versuche wurden von Fr. stud.pharm. A. Hullard-Pulstinger im Rahmen eines Literaturpraktikums durchgeführt.

Die Versuche zur Darstellung des 6-Isopropoxy-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolins (41c) bzw. des 4-Hydroxy-6-isopropoxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolins (41g) waren nur bis zur Bildung der Enamine (40 c, g) möglich. Ein Ringschluß war nicht zu bewerkstelligen.

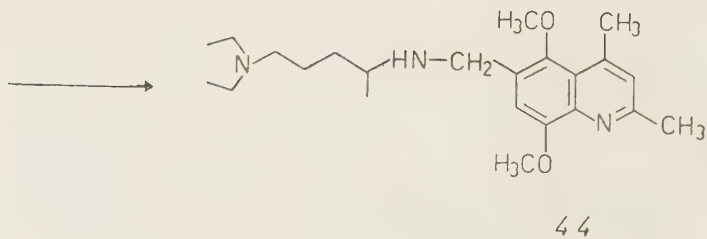
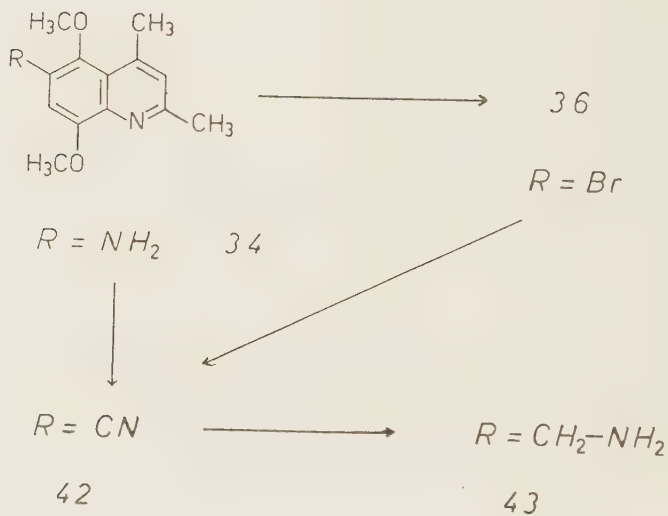
4. 6-[(4-Diaethylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (44)

(Formelschema 8)

4.1. 6-Cyano-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (42)

Zur Darstellung von (42) boten sich die folgenden zwei Synthesewege an: Im 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (34)⁵¹⁾ kann die Aminogruppe mit Hilfe der Sandmeyer-Reaktion^{55, 76)} durch die Cyano-Gruppe ersetzt werden; dieses Verfahren lieferte nur unbefriedigende Ausbeuten von circa 20 %. Erfolgreicher war der Umweg über das 6-Brom-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (36), das ebenfalls nach der Sandmeyer-Reaktion⁵⁵⁾ hergestellt wurde. Der Austausch des Broms gegen die Cyano-Gruppe erfolgte durch Umsetzung mit Kupfer(I)-cyanid in siedendem N-Methylpyrrolidon-(2) als Lösungsmittel⁵⁰⁾. Die besten Ausbeuten wurden bei einer 15minütigen Reaktionszeit erzielt. Die Umsetzung war jedoch nach dieser Zeit nicht vollständig, so daß bis zu 30 % Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden konnten. Nach einer 30minütigen Reaktionszeit war die Umsetzung vollständig - aber die Ausbeuten waren geringer, da schon erhebliche Mengen Verkohlungsprodukte entstanden waren.

Formelschema 8



4.2. 6-Aminomethyl-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (43)

Nitrile können auf verschiedene Weise zu Aminen reduziert werden ^{33b)}. Die Reduktion von (42) gelang nicht mit Lithiumalanat in wasserfreiem Aether, Tetrahydrofuran oder Diglyme. Auch die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Ammoniak/Methanol verlief sehr langsam (mehrere Tage) und nur unbefriedigend; neben wenig (26) entstanden nach DC etliche Nebenprodukte. Die besten Ergebnisse wurden bei der katalytischen Hydrierung von (42) mit Raney-Nickel in methanolscher Natronlauge erhalten. Unerwünschte Nebenprodukte ließen sich aus phosphatgepufferter Lösung bei pH 3,5 mit Benzol extrahieren; (43) wurde bei pH 7 mit Benzol extrahiert.

4.3. 6-[(4-Diaethylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl]-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (44)

Die Einführung der basischen Seitenkette erfolgte nach dem Verfahren von D. S h i h o ⁷⁸⁾, das von P. N i c k e l ⁵¹⁾ auf die 6-Amino-chinoline übertragen wurde. Hierzu wurde (43) mit einem Überschuß an Diaethylamino-4.4-diaethoxypentan ^{45, 78, 84)} und einer katalytischen Menge Ammoniumchlorid versetzt und auf 190°C erhitzt. Die dabei entstehende Schiffsche Base wurde nicht isoliert, sondern sogleich mit Natriumborhydrid in Diglyme ⁷¹⁾ zu dem gewünschten 6-[(4-Diaethylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl]-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (44) reduziert. Bei der katalytischen Hydrierung der Schiffschen Base mit Platin in Methanol bei 5 at erhielt man nach DC zum Teil auch das 1.2.3.4-Tetrahydroderivat von (44).

5. Massenspektren

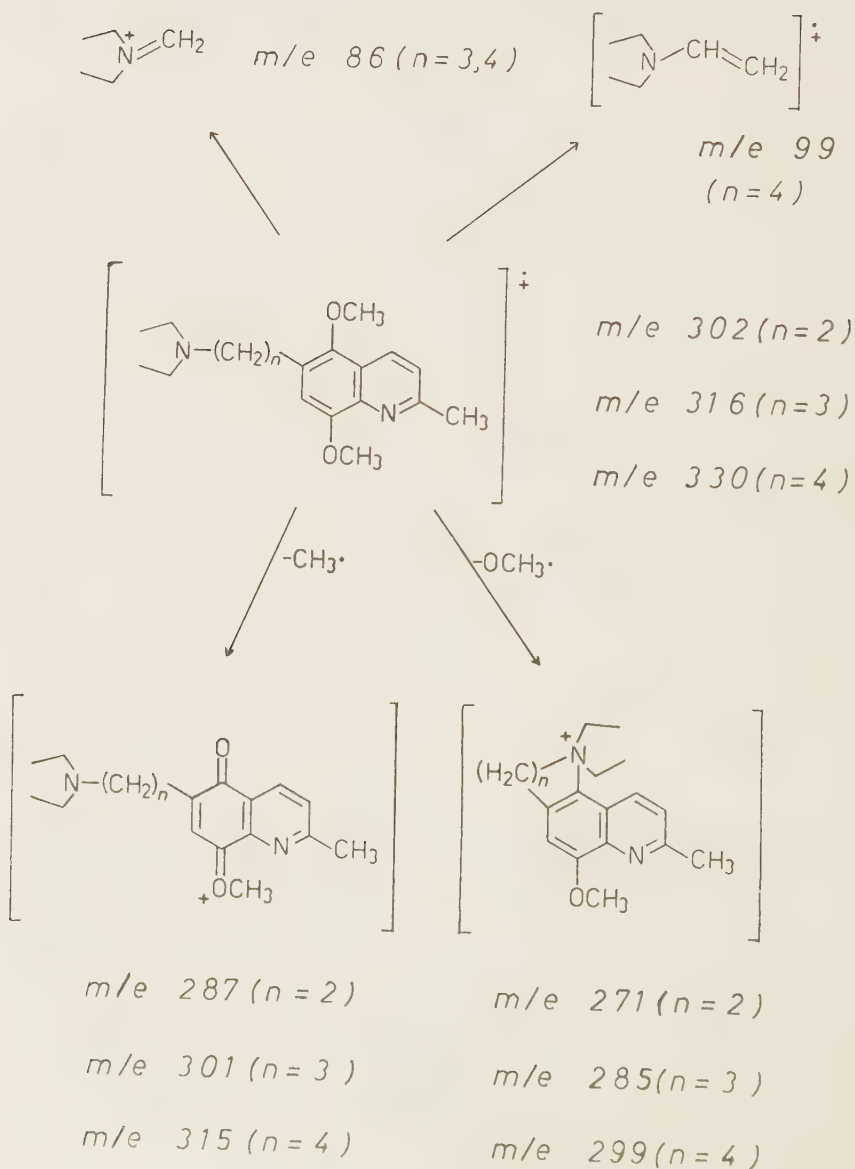
Im experimentellen Teil sind am Ende einer Reihe von Arbeitsvorschriften die Daten der Massenspektren angegeben. Ich habe mich auf die Angabe derjenigen Fragmentierungen beschränkt, die zum Strukturbeweis herangezogen werden können.

Die Massenspektren der 6-(ω -Diaethylaminoalkyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoline (17 a-c) (Fragmentierungsschema 1) zeigen neben den entsprechenden Molekülionen m/e 302, m/e 316 und m/e 330 als weitere, stärkere Peaks $[M - CH_3]^+$ und $[M - OCH_3]^+$. Kleine, breite Peaks der Verbindungen dieser Reihe werden durch die metastabilen Ionen $m = 243,2$ (für $n = 2$), $m = 257$ ($n = 3$) und $m = 270,9$ ($n = 4$) verursacht, welche von dem Zerfall der Molekülionen zu den Bruchstücken $[M - OCH_3]^+$ zwischen Beschleunigung und Registrierung herrühren. Vergleicht man die Höhe des Molekülionenpeaks mit der der $[M - OCH_3]^+$ -Peaks, so läßt sich beobachten, daß bei der Verbindung (17b) ein Maximum durchlaufen wird. Der $[M - OCH_3]^+$ -Peak ist 8mal größer als der entsprechende Molekülpeak. Der Grund hierfür ist in der Tatsache zu suchen, daß sich im Fragmention ein stabiler Sechsring ausbildet. Bei (17a) ist der $[M - OCH_3]^+$ -Peak etwa gleich und bei (17c) etwa doppelt so groß wie der Molekülionenpeak. Weitere, stärkere Peaks im unteren Bereich ergeben die Bruchstücke m/e 99 bei der Verbindung (17c) und m/e 86 bei den Verbindungen (17 b, c).

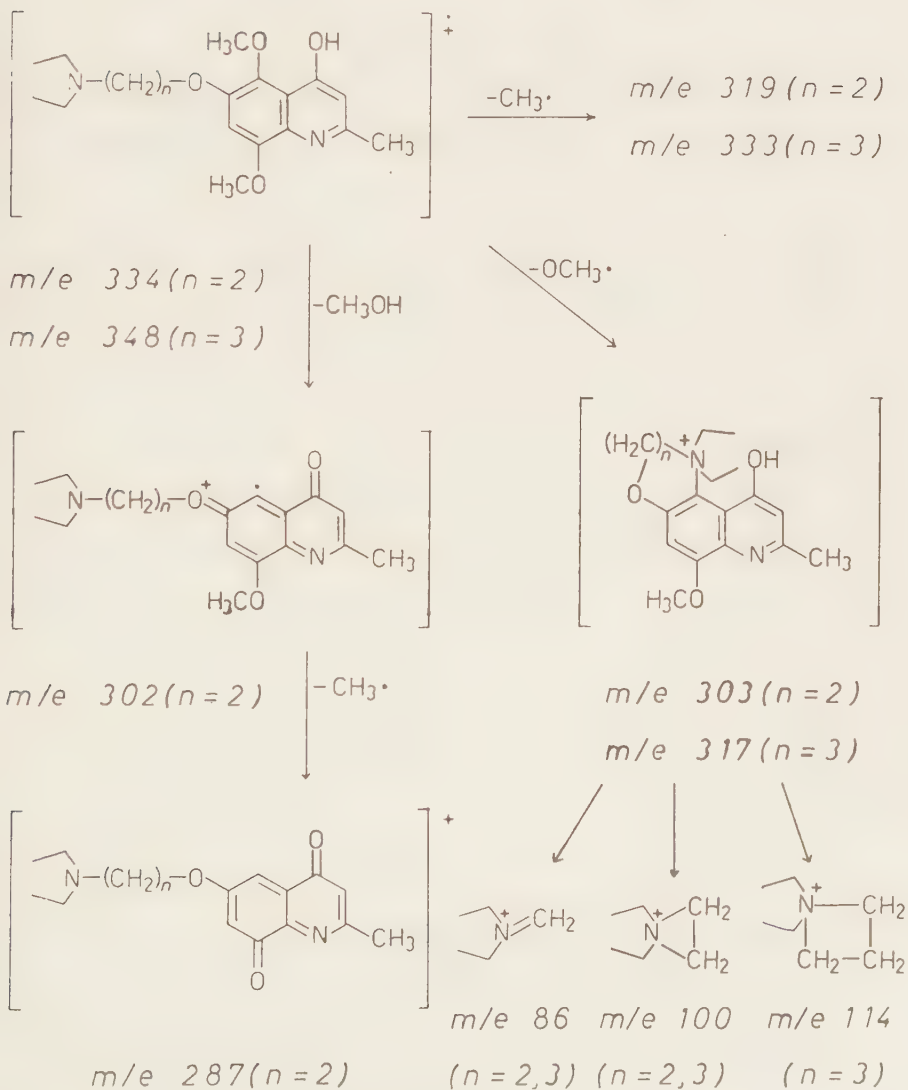
Die Massenspektren der 6-(ω -Diaethylamino-alkoxy)-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoline (32 a, b) (Fragmentierungsschema 2) zeigen die Molekülionen m/e 334/348 und weitere, stärkere Peaks von Bruchstücken m/e 319/333, m/e 100/114 und m/e 86. Bei der Verbindung (32a) ist noch die folgende Reihe von Bruchstücken zu erkennen: m/e 302 und daraus m/e 287. Bei der Verbindung (32b) zeigt sich als kleiner, breiter Peak das metastabile Ion $m = 288,8$.

Im Massenspektrum von den 6-(ω -Diaethylaminoalkoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolinen (30 a, b) (Fragmentierungsschema 3) findet man die Molekölionen m/e 332 / 346. Weitere Hauptpeaks sind bei den Bruchstücken m/e 317 / 331, m/e 301 / 315, m/e 100 / 114 und m/e 86.

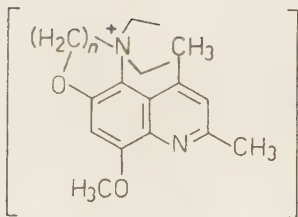
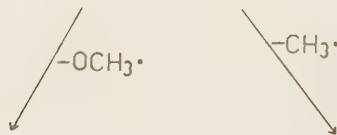
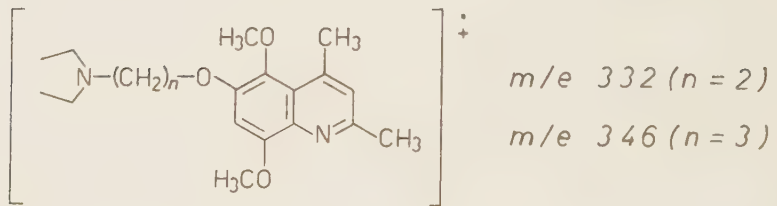
Fragmentierungsschema 1



Fragmentierungsschema 2

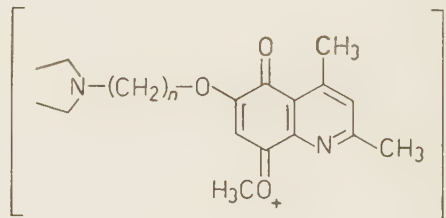


Fragmentierungsschema 3



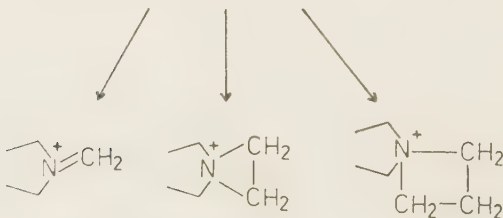
$m/e \ 301 \ (n=2)$

$m/e \ 315 \ (n=3)$



$m/e \ 317 \ (n=2)$

$m/e \ 331 \ (n=3)$



Für die Prüfung der in dieser Arbeit beschriebenen Chinoline (17 a-c; 22 a-c; 30 a,b; 44) auf Malariawirksamkeit und Verträglichkeit danke ich Herrn Priv. -Doz. Dr. Dr. E. F i n k, Leiter des Biologischen Prüfungslaboratoriums am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg

Für die mit dem CH-4-Gerät der Firma Varian-Atlas erhaltenen Massenspektren und deren verständnisvolle Diskussion danke ich Herrn Dr. A. H a a g, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Die IR -Spektren wurden in KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer IR-Spektralphotometer, Modell 457, von Frau Dr. G. V o l z aufgenommen, wofür ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Linström.

Die wasserfreien Titrationsen wurden mit 0.1 N Perchlorsäure in Dioxan am Titrigraphen, bestehend aus Titrator TTT 60, pH-Meter PHM 64, Autobürette ABU 13 und Schreiber REC 61 Servograph der Firma Radiometer, Kopenhagen, durchgeführt. Als Elektroden dienten die Radiometer-Glaselektrode G 202 b und die Radiometer-Kalomelektrode K 401. Als Lösungsmittel wurden wasserfreier Eisessig, Essigsäureanhydrid oder Acetonitril, Uvasol der Firma Merck AG, Darmstadt, benutzt. Die TiterEinstellung der 0.1 N Perchlorsäure erfolgte gegen Kaliumhydrogenphthalat p.a. in wasserfreiem Eisessig.

Die Bestimmungen der Oxidationsgeschwindigkeiten⁹²⁾ erfolgten ebenfalls potentiometrisch. Hierfür wurden 0.015 mmol des zu untersuchenden Naphthalin-1.5-disulfonsauren Salzes in 2 ml Wasser gelöst und mit 2 ml einer Lösung versetzt, die 0.1 mol Kaliumhexacyanoferrat-(III) und 0.02 mol Kaliumhexacyanoferrat-(II) zum Liter gelöst enthielt. Mit dem oben beschriebenen Titriergerät wurde unter pH-stat Bedingungen mit 0.1 N Kalilauge titriert. Es wurde die Radiometer-Einstabelektrode GK 2320 C verwendet.

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel G (Typ 60) der Firma Merck AG, Darmstadt, verwendet. Die Chromatogramme wurden in luftdicht verschlossenen, mit Filtrierpapier ausgekleideten Glasküvetten entwickelt. Die Steighöhen wurden als h_{RF} -Werte = $R_f \times 100$ angegeben⁸⁰⁾. Zur Entwicklung der Chromatogramme dienten folgende Lösungsmittelgemische:

<u>Fließmittel</u>	I	:	Benzol/Diaethylamin	90 + 10
	II	:	Benzol/Triaethylamin	90 + 10
	III	:	Benzol/Triaethylamin/Methanol	80 + 10 + 10
	IV	:	Benzol/Pyridin/Triaethylamin	70 + 20 + 10
	V	:	Benzol/Aceton	90 + 10
	VI	:	Benzol/Aceton	80 + 20
	VII	:	Benzol/Pyridin	80 + 20

Als Sprühreagenzien dienen:

Sprühreagenz	1	:	0.04-proz. Natrium-Fluoreszeinlösung
	2	:	4-Dimethylaminobenzaldehyd - Salzsäure für primäre Arylamine ²⁾
	3	:	Dragendorffs Reagenz ²⁾

Zur Betrachtung im UV-Licht bei 254 oder 360 nm diente das Fluotest-Gerät "Original Hanau" der Quarzlampen Ges. m. b. H., Hanau.

Die in den Arbeitsvorschriften hinter den hRf-Werten angegebenen Abkürzungen bedeuten:

bf	:	blaue Fluoreszenz	r	:	roter Fleck
hbf	:	hellblaue Fluoreszenz	g	:	gelber Fleck
gf	:	gelbgrüne Fluoreszenz	or	:	oranger Fleck

Die Saulenchromatographie erfolgte entweder an neutralem Aluminiumoxid der Firma ICN Pharmaceuticals GmbH & Co., Eschwege, oder an Kieselgel (feiner als 200 mesh ASTM) bzw. Kieselgel 40 (70 - 230 mesh) der Firma Merck AG, Darmstadt.

Die präparative Schichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel 60 PF₂₅₄, Merck AG, Darmstadt, beschichteten Glasplatten, 20 x 20 cm. Mit Hilfe des Uniplan-Beschichtungsgerätes Typ L

der Firma Shandom Scientific Company Ltd., London, wurde eine 1 mm dicke Kieselgelschicht aufgetragen. Jeweils sechs Glasplatten wurden mit einer Suspension bestrichen, die aus 150 g Kieselgel und 310 ml Wasser hergestellt war²⁷⁾. Die an der Luft vorgetrockneten Platten wurden vor Gebrauch eine Stunde bei 120°C aktiviert. 0,2 - 0,5 g des zu reinigenden Substanzgemisches wurden in Chloroform gelöst und mit Hilfe des TLC-Applicators der Firma ICN Pharmaceuticals GmbH & Co., Eschwege, automatisch unter Stickstoffbegasung aufgetragen. Die Platten wurden 3mal in luftdicht verschlossenen Glasküvetten entwickelt. Nach dem Entwickeln wurden die gewünschten, reinen Zonen noch feucht mit einem Spatel abgehoben. Die absorbierte Substanz wurde durch mehrmaliges Digerieren mit Chloroform vom Kieselgel gelöst. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wenigen Millilitern wasserfreien Äthers gelöst und filtriert, um auch die letzten Reste des Kieselgels zu entfernen.

Analysenproben wurden, falls nicht anders angegeben, 48 Stunden im Vakuumexsiccator über Phosphor (V)-oxid getrocknet.

Die angegebenen Elementaranalysen (C, H, N) wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg durchgeführt.

Unter Vakuum (i. Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Zum Eindampfen i. Vak. wurde ein Büchi-Rotavapor R verwendet, Wasserbadtemperatur von wahlweise 30 - 90°C.

Den verwendeten Chlorwasserstoff leitete man zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure.

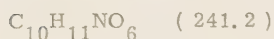
Unter Ligroin ist das bei 90-100°C, unter Petroläther das bei 40-60°C siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe, unter Alkohol ist 96proz. Äthanol, vergällt mit 1 Proz. Petrol-

äther, und unter Diphyl eine Mischung aus 73 Teilen Diphenyläther und 27 Teilen Diphenyl zu verstehen. Chloroform und Aktivkohle standen als Präparate mit der im DAB 7 geforderten Qualität zur Verfügung. Es wurde "Raney-Nickel, gebrauchsfertig" von den Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen, verwendet. Als Celite benutzte man Celite 503 der Johns-Manville Intern. Corp., New York. Unter Diglyme ist der Bis-(2-methoxy-äthyl)-äther zu verstehen, der vor Gebrauch wie folgt gereinigt wurde: 1 l Diglyme wurde 2mal mit je 100 ml 10 N NaOH je 1 h gerührt. Die organische Phase wurde 48 h über festem KOH entwässert und über eine 40 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Die bei Kp 162°C übergehende Fraktion wurde über Natrium-Draht aufbewahrt.

1.1. 6-(2-Diaethylaminoethyl)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (17a)

2.5-Dimethoxy-4-nitro-phenylelessigsäure (7a) ^{34, 79)}

Eine Lösung von 19.6 g (100 mmol) 2.5-Dimethoxy-phenylelessigsäure (4a) in 300 ml Eisessig wurde bei Raumtemperatur mit einer Mischung aus 20 ml 65 proz. Salpetersäure (circa 300 mmol) und 20 ml Wasser versetzt. Es fiel ein gelbes, voluminöses Produkt aus, das auf Eis gegossen, abgenutscht und bei 120°C getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 24 g (98 % d.Th.) eines gelben Pulvers vom Schmp. 202-203°C . (Lit. : 203-204°C nach Umkristallisieren aus Aethanol ³⁴⁾).

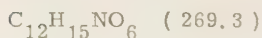


Mol. -Masse : 241 (ms)

2.5-Dimethoxy-4-nitro-phenylelessigsäure-aethylester (8a)

24.1 g (100 mmol) 2.5-Dimethoxy-4-nitro-phenylelessigsäure (7a) wurden in 400 ml wasserfreiem Aethanol gelöst und nach Zusatz von 1 ml konz. Schwefelsäure 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz i. Vak. fast bis zur Trockene eingeeengt. Es fiel ein leuchtend gelbes Produkt aus, das abgenutscht und mit wenig Wasser nachgewaschen wurde. Man erhielt 15,9 g (95 % d.Th.) eines zitronengelben Kristallpulvers vom Schmp. 84-85°C, welches ohne zusätzliche Reinigung weiterverarbeitet wurde.

DC (V) hRF 55 (g)



Ber. : C 53.53 H 5.62 N 5.2

Gef. : C 52.46 H 5.48 N 4.97

Mol. -Masse : 269 (ms)

4-Amino-2,5-dimethoxyphenylelessigsäure-aethylester (9a)

8 g (30 mmol) 2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylelessigsäure-aethylester (8a) wurden in 500 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel in einer Schüttelente bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach circa 2 h war die theoretische Menge von 2 Litern Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand, ein schwach rosa gefärbter Feststoff, wurde mit wenig Wasser digeriert, abgenutscht und bei 80° getrocknet. Man erhielt 6,5 g (91,5 % d.Th.) eines weißen, faserigen Kristallpulvers, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser einen Schmp. von 111-112°C hatte.

DC (V, 2)	hRF 36 (or, 2)	hRF (8a) 55 (g)
10,6 mg Substanz (in Eisessig)		0,432 ml 0,1 N HClO ₄
C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ (239,3)		Äquiv.-Gew.
		Ber. : 239,3
		Gef. : 244,9

4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure-aethylester (11a)

10 g (42 mmol) 4-Amino-2,5-dimethoxy-phenylelessigsäure-aethylester (9a) wurden zusammen mit 6,5 g (50 mmol) Acetessigester in 300 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 2 Tropfen konz. Salzsäure 5 h am Wasserabscheider gekocht. Es hatte sich die theoretische Menge von circa 0,7 ml Wasser abgeschieden. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Benzol i. Vak. abgedampft. Als Rückstand erhielt man ein dunkles, gelbes Öl, den 3-(4-Aethoxycarbonylmethyl-2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-aethylester (10a). Aus dem Öl kristallisierte über Nacht ein brauner Feststoff aus.

Das nicht weiter gereinigte Enamin (10a) wurde mit der dreifachen Menge Diphyll gemischt und die klare, gelbe Lösung wurde in 3 min auf 250°C erhitzt. Man ließ die Mischung 8 min bei dieser Temperatur sieden. Während der Reaktion verfärbte sich die Lösung nach schwarzbraun. Über Nacht kristallisierte ein Feststoff aus, der filtriert und mit reichlich Cyclohexan nachgewaschen wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser erhielt man 3.7 g (29 % d.Th.) eines weißen Kristallpulvers vom Schmp. 151-153°C.

DC (III) hRF 26 (hbf)

10.15 mg Substanz (in Eisessig) 0.337 ml 0.1 N HClO₄

C₁₆H₁₉NO₅ (305.3) Äquiv.-Gew.

Ber. : 305.3

Gef. : 301.6

Mol.-Masse : 305 (ms)

4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure-aethylester (12a)

20 g (62 mmol) 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure-aethylester (11a) wurden mit 20 ml (220 mmol) Phosphoroxidchlorid in 100 ml Acetonitril 4 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die klare, gelbe Lösung auf 500 g Eis gekippt, bis zur Zersetzung des überschüssigen Phosphoroxidchlorids gerührt und mit konz. NH₃ ammoniakalisch gemacht. Dabei fiel ein weißer, voluminöser Feststoff aus, der abgenutscht, mit Eiswasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet wurde. Man erhielt 18.6 g (87 % d.Th.) eines weißen, kristallinen Pulvers vom Schmp. 61-62°C.

DC (I, 1) hRF 44 (r, 1) hRF (11a) 9 (hbf)

10.7 mg Substanz (in Eisessig) 0.337 ml 0.1 N HClO₄

C₁₆H₁₈ClNO₄ (323.8) Äquiv.-Gew.

Ber. : 323.8

Gef. : 317.9

5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure-aethylester (13a)

Eine Lösung von 4,5 g (14 mmol) 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure-aethylester (12a) und 0,9 g (16 mmol) KOH in 200 ml absolutem Methanol wurde mit 2 Spatelspitzen Raney-Nickel versetzt, das zuvor durch 3maliges Suspendieren in wasserfreiem Methanol entwässert worden war. Der Ansatz wurde in einer Schüttelente bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 1 h waren 350 ml Wasserstoff aufgenommen, (Theoretischer Verbrauch: 310 ml H₂). Der Ansatz wurde über Celite filtriert und i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand wurde in 150 ml Wasser bei circa 50°C suspendiert. Beim Abkühlen fiel ein weißes Produkt aus, das abgenutscht und bei 35°C getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 2,8 g (70 % d.Th.) eines kristallinen, weißen Pulvers mit einem Schmp. von 57-59°C.

DC (VI, 1) hRF 31 (gf) hRF (12a) 46 (r, 1)

14,7 mg Substanz (in Eisessig) 0,508 ml 0,1 N HClO₄

C₁₆H₁₉NO₄ (289,3)

Äquiv.-Gew.

Ber.: 289,3

Gef. : 289,2

5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure-diaethylamid (16a)

a) Na-Salz der 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure (14a):

(NaC₁₄H₁₄NO₄ ; Mol.-Masse: 283,3): 4 g (14 mmol) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure-aethylester (13a) wurden in 100 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 2,8 ml (14 mmol) 5 N NaOH 2 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz filtriert und i. Vak. bei 80°C Wasserbadtemperatur bis zur Trockene eingengt. Nach dem Trocknen bei 120°C erhielt man 3,7 g

(95 % d.Th.) gelblich gefärbter, leicht zerfließender Kristalle, die ohne Reinigung zu (15a) umgesetzt wurden.

b) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäurechlorid (15a):

($C_{14}H_{14}ClNO_3$; Mol.-Masse: 279.7) : 2 g (7 mmol) des pulver-trockenen Natrium-Salzes der 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolines-sigsäure (14a) wurden in 50 ml wasserfreiem Benzol suspendiert und nach Zusatz von 2 ml Phosphoroxidchlorid unter kräftigem Rühren am Rückfluß gekocht. Nach 4 h Reaktionszeit wurde das Lösungsmit-tel mit dem nicht umgesetzten Phosphoroxidchlorid am Rotationsver-dampfer abdestilliert. Zur Entfernung der letzten Reste an überschüs-sigem Phosphoroxidchlorid wurde der Rückstand 2mal mit je 30 ml wasserfreiem Benzol aufgenommen, das anschließend wieder abge-dampft wurde. Das ölige, gelbrote Säurechlorid (15a) wurde ohne weitere Reinigung zum Säureamid (16a) umgesetzt.

c) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure-diaethylamid (16a):

Das rohe Säurechlorid (15a) wurde in 30 ml Benzol gelöst, mit 50 ml einer 25proz. benzolischen Diaethylaminlösung versetzt und über Nacht gerührt. Es fiel ein weißlicher Feststoff aus. Die bräunliche Suspen-sion wurde mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt und die wäßrige Phase anschließend verworfen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Benzol i. Vak. vollständig abgedampft. Der Rückstand wurde über eine Säule von 5 g neutr. Aluminiumoxid chromatographiert. Nach dem Abdestillieren des Elutionsmittels (Benzol/Cyclohexan 1 + 1) erhielt man 1.8 g eines hellbraunen Öles (82 % d.Th. bezogen auf (14a)). Um analysenreine Substanz zu er-halten, wurden circa 300 mg über präparative Schichtchromatographie mit Benzol/Diaethylamin, 90 + 10, als Fließmittel gereinigt.

DC (I) hRF 46 (bf)

14.3 mg Substanz (in Eisessig) 0.049 ml 0.1 N $HClO_4$

$C_{18}H_{24}N_2O_3$ (316.4)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 316.4

Gef. : 318.8

6-(2-Diaethylaminoethyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (17a)

1 g (3.2 mmol) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinessigsäure-diaethylamid (16a) wurden in 30 ml absol. Äther gelöst und zu einer Suspension von 0.3 g (8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Äther getropft. Anschließend wurde der Ansatz 4 h unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige Lithiumalanat wurde durch tropfenweise Zugabe von Wasser hydrolysiert. Die Ätherphase wurde abdekantiert und die wäßrige Phase 1mal mit 100 ml Äther extrahiert. Die organischen Auszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und der Äther i. Vak. abgedampft. Nach Reinigung des Rückstandes über eine Säule von 5 g neutr. Aluminiumoxid erhielt man 0.7 g eines bräunlichen Öles, das anschließend über präparative Schichtchromatographie mit Benzol/Triaethylamin, 90 + 10, als Fließmittel gereinigt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte nach dem Verfahren, das in den "Allgemeinen Angaben" des Experimentellen Teils beschrieben wurde. Man erhielt 0.5 g (53 % d.Th.) eines gelben Öles, das mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure zum Salz umgesetzt wurde.

DC (I) hRF 46 (bf) hRF (16a) 40 (bf)

12.6 mg Substanz (in Acetanhydrid)

$C_{18}H_{26}N_2O_2$ (302.4)

1. Umschlagspunkt: 0.409 ml 0.1 N
 $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 302.4

Gef. : Äquiv. -Gew. 307.8

2. Umschlagspunkt: 0.846 ml 0.1 N
 $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 151.2

Gef. : Äquiv. -Gew. 148.9

Mol.-Masse : 302 (ms)

(Massenspektrum und Fragmentierung Seite 42 f.)

Salzbildung mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure

400 mg (1.3 mmol) der Base wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit einer wäßrigen Lösung von Naphthalin-1,5-disulfonsäure versetzt, die 375 mg (1.3 mmol) der Säure enthielt. Nach dem Erwärmen wurde die Lösung filtriert. Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockene eingeeengt und der Rückstand über P_2O_5 getrocknet.

Die dargestellten Naphthalin-1,5-disulfonate waren gelb gefärbt. Sie wiesen einen unscharfen Schmelzpunkt auf.

1. 2. 6-(3-Diaethylaminopropyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (17b)

3-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure (7b)

21 g (100 mmol) 3-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-propionsäure (4b) wurden in 200 ml Eisessig gelöst, und die im Wasserbad gekühlte Lösung wurde unter Rühren mit einer Mischung aus 25 ml 65proz. Salpetersäure (circa 365 mmol) und 25 ml Wasser anteilweise versetzt. Nach wenigen min wurde das ausgefallene, gelbe Produkt auf Eis gekippt. Der Niederschlag wurde abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 100°C wurden 22.4 g (92 % d. Th.) eines leuchtend gelben Kristallpulvers vom Schmp. 127-128°C erhalten.

$C_{11}H_{13}NO_6$ (255.2)

Ber. : C 51.76 H 5.13 N 5.49

Gef. : C 51.11 H 5.28 N 5.27

Mol.-Masse : 255 (ms)

3-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure-aethylester (8b)

51 g (200 mmol) 3-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure (7b) wurden in 500 ml wasserfreiem Aethanol nach Zugabe von 2 ml konz. Schwefelsäure 5 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die gelbe Lösung filtriert und der Alkohol i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser aufgenommen, abgenutscht und bei 50°C getrocknet. Man erhielt 52,8 g (95 % d. Th.) eines zitronengelben, kristallinen Pulvers, welches für die Weiterverarbeitung rein genug war. Der Schmelzpunkt einer Probe betrug nach dem Umkristallisieren aus Wasser 73°C.

DC (V) hRF 58 (g)

$C_{13}H_{17}NO_6$	(283.3)	Ber. :	C 55.11	H 6.01	N 4.95
		Gef. :	C 54.84	H 6.06	N 4.91

Mol.-Masse : 283 (ms)

3-(4-Amino-2,5-dimethoxy-phenyl)-propionsäure-aethylester (9b)

a) Reduktion in Methanol:

8 g (28 mmol) 3-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure-aethylester (8b) wurden in 400 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel in einer Schüttelente bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 2 h war die theoretische Menge von 1,9 Litern Wasserstoff aufgenommen. Es wurde über Celite filtriert und der Alkohol bei 40°C i. Vak. verdampft. Beim Einengen fiel ein himbeerrotes Produkt aus, das abgesaugt, mit reichlich Wasser nachgewaschen und bei 60°C getrocknet wurde. Man erhielt 6,8 g (95 % d. Th.) eines weißen bis schwach rosa schimmernden Pulvers, das nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan einen Schmp. von 77-78°C aufwies.

b) Reduktion in Aceton:

31,3 g (110 mmol) von (8b) wurden in 450 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel 1.5 Tage hydriert. Nach dieser Zeit war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Es waren 9.8 l Wasserstoff aufgenommen (theoretischer Verbrauch: 7.4 l H₂). Die Ausbeute betrug 27 g (96 % d.Th.).

Die auf dem Wege a) und b) synthetisierten Substanzen erwiesen sich als identisch.

DC (V,2)	hRF 29 (or,2)	hRF (8b) 58 (g)
12,6 mg Substanz (in Eisessig)		0.495 ml 0.1 N HClO ₄
C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ (253.3)		Äquiv.-Gew.
		Ber. : 253.3
		Gef. : 254.7

4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure-aethylester (11b)

10.1 g (40 mmol) 3-(4-Amino-2,5-dimethoxy-phenyl)-propionsäure-aethylester (9b) wurden in 200 ml Benzol gelöst und mit 5.5 g (42 mmol) Acetessigester nach Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure am Wasserabscheider gekocht. Nach 3 h hatte sich die theoretische Menge von 0.7 ml Wasser abgeschieden. Der Ansatz wurde nach dem Erkalten filtriert und das Benzol i. Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand, der 3-(4-Aethoxcarbonylaethyl-2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-aethylester (10b) wurde ohne weitere Reinigung zum Chinolin (11b) umgesetzt.

Das rohe Enamin (10b) wurde mit 40 g Diphyl gemischt. Diese Lösung wurde in 3 min auf 250°C erhitzt und 7 min bei dieser Temperatur gekocht. Nach dem Erkalten wurde die schwarzbraune Lösung mit 50 ml Wasser versetzt und kräftig durchgeschüttelt. Die entstan-

dene Fällung wurde abgenutscht, mit reichlich Cyclohexan nachgewaschen und trocken gesaugt. Als Rückstand erhielt man einen grauen Kristallkuchen, der in 50 ml Wasser in der Hitze in Lösung gebracht wurde. Es wurde durch ein mit Wasser befeuchtetes Filter filtriert, durch das nur die wäßrige Phase gelangte. Die organische Diphyll-Phase blieb im Filter zurück. Der Filtrerrückstand wurde noch 5 mal mit je 50 ml Wasser ausgekocht. Aus den wäßrigen Lösungen kristallisierten beim Erkalten 4,3 g (34 % d.Th.) eines weißen Kristallpulvers vom Schmp. 73-74^oC.

DC (III) hRF 29 (hbf)

32,4 mg Substanz (in Eisessig) 1,032 ml 0,1 N HClO₄

C₁₇H₂₁NO₅ (319,4)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 319,4

Gef. : 313,8

Mol.-Masse : 319 (ms)

4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure-
aethylester (12b)

6 g (19 mmol) 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure-aethylester (11b) wurden zusammen mit 6 ml (66 mmol) POCl₃ in 50 ml Acetonitril gelöst und 4 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz auf 300 g Eis gegossen und mit konz. NH₃ auf pH 8-9 gebracht. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der abgenutscht, neutral gewaschen und bei 80^oC getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 5,6 g (89 % d.Th.) eines grob kristallinen, farblosen Pulvers vom Schmp. 109-111^oC.

DC (I, 1) hRF 48 (r, 1) hRF (11b) 11 (hbf)

11,1 mg Substanz (in Eisessig) 0,33 ml 0,1 N HClO₄

C₁₇H₂₀ClNO₄ (337,8)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 337,8

Gef. : 336,6

5.8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure-aethylester (13b)

5.1 g (16 mmol) 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure-aethylester (12b) und 0.9 g (16 mmol) KOH wurden in 150 ml absolutem Methanol gelöst und nach Zusatz von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Das Raney-Nickel wurde zuvor durch 3 maliges Aufschlämmen und Dekantieren mit absolutem Methanol entwässert. Nach 1 h war die theoretische Menge von 350 ml Wasserstoff aufgenommen. Der Ansatz wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Rühren in 30 ml auf 50°C erwärmtes Wasser eingetragen. Das gewünschte Produkt fiel als flockiger, weißer Niederschlag aus, der abgenutscht und bei 50°C getrocknet wurde. Ausbeute: 3.5 g (76 % d. Th.) eines grau-weißen Kristallproduktes vom Schmp. 68-70°C.

DC (III) hRF 43 (gf) hRF (12b) 49 (r, 1)

6.8 mg Substanz (in Eisessig) 0.227 ml 0.1 N HClO₄

C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	(303.4)	Äquiv.-Gew.
		Ber. : 303.4
		Gef. : 299.9

5.8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure-diaethylamid (16b)

a) Na-Salz der 5.8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure (14b):

(NaC₁₅H₁₆NO₄ ; Mol.-Masse: 297.3) : 4.5 g (16 mmol) 5.8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure-aethylester (13b) wurden in 30 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 3.2 ml (16 mmol) 5 N NaOH 2 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz filtriert und bei 70°C Badtemperatur am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde

bei 120°C getrocknet. Ausbeute: 3,5 g (80 % d.Th.) einer weißen, kristallinen Substanz.

b) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäurechlorid (15b):

($C_{15}H_{16}ClNO_3$; Mol.-Masse: 293,7): 3 g (10,6 mmol) des pulvertrockenen Natrium-Salzes der 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure (14b) wurden in 30 ml wasserfreiem Benzol suspendiert und mit 3 ml Phosphoroxidchlorid versetzt. Der Ansatz wurde 4 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend wurde das Benzol i. Vak. abgedampft. Der rot gefärbte, ölige Rückstand wurde 2 mal mit je 20 ml wasserfreiem Benzol aufgenommen, mit dem auch die letzten Reste überschüssigen Phosphoroxidchlorids azeotrop abdestilliert werden konnten. Das Säurechlorid (15b) wurde ohne weitere Reinigung zum Säureamid (16b) umgesetzt.

c) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure-diaethylamid (16b):

Das rohe Säurechlorid (15b) wurde in 50 ml Benzol suspendiert und mit 10 ml Diaethylamin versetzt. Man ließ den Ansatz über Nacht rühren. Es fiel ein kristallines Produkt aus. Der Ansatz wurde mit 50 ml Wasser extrahiert, in dem sich der ausgefallene Feststoff löste. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte über eine Säule von 5 g neutr. Aluminiumoxid mit Benzol/Cyclohexan 1 + 1 als Elutionsmittel. Nach dem Eindampfen der Eluate kristallisierten aus dem Rückstand nach einigen Stunden 2,2 g (63 % d.Th. bezogen auf das Na-Salz von (14b)) eines schwach bräunlich gefärbten Pulvers.

DC (I) hRF 46 (bf)

13,2 mg Substanz (in Eisessig)

0,39 ml 0,1 N $HClO_4$

$C_{19}H_{26}N_2O_3$ (330,4)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 330,4

Gef. : 338,5

6-(3-Diaethylaminopropyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (17b)

1,9 g (5,8 mmol) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinpropionsäure-diaethylamid (16b) wurden in 20 ml wasserfreiem Äther gelöst und zu einer Suspension von 0,6 g (15 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 4 h erhitzt. Während der Reaktion färbte sich der anfänglich gelbliche Ansatz rot. Nach dem Abkühlen wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig mit Wasser zersetzt. Die Ätherphase wurde abdekantiert und die wäßrige Phase 1mal mit 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten, organischen Auszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde über eine Säule von 3 g neutr. Aluminiumoxid chromatographiert und man erhielt nach Eindampfen des Elutionsmittels 1 g (55 % d. Th.) eines gelblichen Öles, das zusätzlich noch über präparative Schichtchromatographie mit Benzol/Triaethylamin, 90 + 10, als Fließmittel gereinigt wurde.

DC (I) hRF 52 (bf) hRF (16b) 46 (bf)

10,8 mg Substanz (in Acetanhydrid)

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (316,4)	1. Umschlagspunkt: 0,334 ml 0,1 N HClO_4
Ber. : Äquiv.-Gew.	316,4
Gef. : Äquiv.-Gew.	323,6
	2. Umschlagspunkt: 0,688 ml 0,1 N HClO_4
Ber. : Äquiv.-Gew.	158,2
Gef. : Äquiv.-Gew.	156,9

Mol.-Masse : 316 (ms)

(Massenspektrum und Fragmentierung Seite 42 f.)

1. 3. 6-(4-Diaethylaminobutyl)-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (17c)

4-(2, 5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure (7c)

10,1 g (45 mmol) 4-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-buttersäure (4c) wurden in 100 ml Eisessig gelöst und unter Rühren mit 40 ml 33proz. Salpetersäure versetzt. Wenige min nach beendeter Zugabe fiel ein gelbes Produkt aus. Der Ansatz wurde noch 15 min gerührt, dann auf Eis gekippt, abgenutscht und mit reichlich Wasser nachgewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser erhielt man 10,4 g (86 % d.Th.) eines gelben, kristallinen Pulvers vom Schmp. 120-121⁰C.

$C_{12}H_{15}NO_6$	(269,3)	Ber. :	C 53,51	H 5,62	N 5,2
		Gef. :	C 53,18	H 5,74	N 5,01

Mol. -Masse : 269 (ms)

4-(2, 5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure-aethylester (8c)

30 g (112 mmol) 4-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure (7c) wurden in 500 ml absolutem Aethanol gelöst und nach Zusatz von 2 ml konz. Schwefelsäure 5 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz filtriert und der Alkohol i. Vak. abgedampft. Als Rückstand erhielt man ein braungelbes Öl, das über eine Säule von 60 g neutr. Aluminiumoxid mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Nach dem Abdampfen des Benzols kristallisierten aus dem öligen Rückstand 29,7 g (90 % d.Th.) eines gelben Pulvers vom Schmp. 63-64⁰C, welches für die Weiterverarbeitung rein genug war.

DC (V) hRF 68 (g)

$C_{14}H_{19}NO_6$	(297,3)	Ber. :	N 4,71	Gef. :	N 4,26
--------------------	-----------	--------	--------	--------	--------

Mol. -Masse : 297 (ms)

4-(4-Amino-2,5-dimethoxy-phenyl)-buttersäure-aethylester (9c)

11.9 g (40 mmol) 4-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure-aethylester (8c) wurden in 400 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel in einer Schüttelente bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Über Nacht war die theoretische Menge von 2,7 l Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Methanol i. Vak. abgezogen. Man erhielt nach Umkristallisieren aus Cyclohexan 9,3 g (87 % d.Th.) eines weißen Kristallpulvers mit einem Schmp. von 80°C.

DC (V, 1, 2) hRF 26 (or, 2) hRF (8c) 54 (r, 1)

11,3 mg Substanz (in Eisessig) 0,419 ml 0,1 N HClO₄

C₁₄H₂₁NO₄ (267,3) Äquiv.-Gew.

Ber. : 267,3

Gef. : 269,6

4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure-aethylester (11c)

10 g (37 mmol) 4-(4-Amino-2,5-dimethoxy-phenyl)-buttersäure-aethylester (9c) und 5,2 g (40 mmol) Acetessigester wurden in 300 ml Benzol gelöst und nach Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure 4 h am Wasserabscheider gekocht. Nach dieser Zeit hatten sich 0,6 ml Wasser abgeschieden. Der Ansatz wurde filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Als Rückstand erhielt man ein dunkelbraunes Öl, den 3-(4-Aethoxycarbonylpropyl-2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-aethylester (10c), der ohne weitere Reinigung zum Chinolin (11c) umgesetzt wurde.

Das Enamin (10c) wurde mit 30 ml Diphyl gemischt, in 3 min auf circa 250°C erhitzt und 6 min bei dieser Temperatur gekocht. Nach

dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 60 ml Wasser kräftig durchgeschüttelt. Hierbei fiel ein Feststoff aus, der abgenutscht und mit reichlich Cyclohexan nachgewaschen wurde. Man erhielt einen grauen Kristallkuchen, der in 50 ml kochendem Wasser gelöst wurde. Es wurde durch ein mit Wasser befeuchtetes Filter filtriert. Hierbei gelangte nur die wäßrige Phase ins Filtrat, wohingegen die organische Phase im Filter zurückblieb. Auf diese Methode wurde die Diphyl-Phase noch 5 mal mit je 50 ml heißem Wasser extrahiert. Aus den wäßrigen Lösungen kristallisierten beim Erkalten 3.7 g (30 % d.Th.) eines weißen Kristallpulvers, das nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan einen Schmp. von 70-71^oC aufwies.

DC (III) hRF 30 (hbf)

6.8 mg Substanz (in Eisessig) 0.202 ml 0.1 N HClO₄

C₁₈H₂₃NO₅ (333.4)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 333.4

Gef. : 336.6

Mol. -Masse : 333 (ms)

4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure-aethylester (12c)

Eine Lösung von 2 g (6 mmol) 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure-aethylester (11c) und 2.5 ml Phosphoroxidchlorid in 25 ml Acetonitril wurde 6 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz auf Eis gekippt und mit konz. NH₃ ammoniakalisch gemacht. Es fiel ein weißer Feststoff aus. Nach dem Abnutschen und Trocknen erhielt man 1.3 g (62 % d.Th.) einer weißen, kristallinen Substanz, die sich bereits bei Zimmertemperatur verflüssigte. Die frisch aus Cyclohexan/Petroläther 1 + 1 umkristallisierte Substanz wurde im Kühlschrank aufbewahrt.

DC (I, 1) hRF 52 (r) hRF (11c) 9 (hbf)

13.6 mg Substanz (in Eisessig) 0.378 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ (351.8)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 351.8

Gef. : 359.9

5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure-aethylester (13c)

2.1 g (6 mmol) 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure-aethylester (12c) wurden mit 0.4 g (7 mmol) KOH in 100 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Nach Zugabe von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel, das zum Entwässern 3 mal mit je 30 ml absolutem Methanol suspendiert und dekantiert worden war, wurde die Lösung bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 1 h waren 180 ml Wasserstoff aufgenommen (theoretischer Verbrauch: 140 ml H_2). Es wurde über Celite filtriert und das Methanol i. Vak. abgedampft. Als Rückstand erhielt man ein gelbes, dickflüssiges Öl, das in 50 ml Wasser aufgenommen wurde. Die Mischung wurde kurzzeitig erwärmt und beim Abkühlen fiel ein flockiger, weißer Feststoff aus, der abgenutscht und im Vakuumexsiccator getrocknet wurde. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan/Petroläther 25 + 75 erhielt man 1.4 g (75 % d. Th.) eines weißen Pulvers vom Schmp. $50-51^\circ\text{C}$.

DC (VI, 1) hRF 38 (gf) hRF (12c) 48 (r)

9.8 mg Substanz (in Eisessig) 0.302 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (317.4)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 317.4

Gef. : 324.2

5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure-diaethylamid (16c)

a) Na-Salz der 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure (14c):

($\text{NaC}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4$; Mol.-Masse: 311.3): 2,3 g (7,3 mmol)
5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure-aethylester (13c) wurden in 50 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 1,5 ml 5 N NaOH 2 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde bei 120°C getrocknet, und man erhielt 1,9 g (84 % d.Th.) eines schwach gelb gefärbten Kristallpulvers mit einem unscharfen Schmelzpunkt.

b) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäurechlorid (15c):

($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$; Mol.-Masse: 307.7): 1 g (3,2 mmol) des staubtrockenen Natrium-Salzes der 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure (14c) wurden in 30 ml wasserfreiem Benzol suspendiert und nach Zusatz von 1,5 ml Phosphoroxidchlorid unter Rühren 3 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das überschüssige Phosphoroxidchlorid zusammen mit dem Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Um auch die letzten Reste Phosphoroxidchlorid zu entfernen, wurde der Rückstand, ein dunkelrotes Öl, 3mal mit Benzol aufgenommen und das Phosphoroxidchlorid wurde zusammen mit dem Lösungsmittel azeotrop am Rotationsverdampfer abdestilliert. Aus dem Öl, das ohne weitere Reinigung zum Säureamid (16c) umgesetzt wurde, kristallisierte ein gelbroter Feststoff aus.

c) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure-diaethylamid (16c):

Das rohe Säurechlorid (15c) wurde in 20 ml Benzol aufgenommen und mit 40 ml einer 25proz. benzolischen Diaethylaminlösung versetzt. Der trübe, dunkelbraune Ansatz wurde über Nacht gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde mit 50 ml Was-

ser versetzt, ausgeschüttelt und die wäßrige Phase, in der sich der Feststoff löste, verworfen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Benzol vollständig i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde über eine Säule von 5 g neutralem Aluminiumoxid chromatographiert. Nach dem Entfernen des Elutionsmittels (Cyclohexan/Benzol 1 + 1) erhielt man 1.0 g (91 % d.Th.) eines braunen Öles. Analysenreine Substanz wurde über präparative Schichtchromatographie mit Benzol/Diaethylamin, 90 + 10, als Fließmittel gewonnen.

DC (1) hRF 39 (bf)

11.7 mg Substanz (in Eisessig) 0.333 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (344.5) Äquiv.-Gew.

Ber.: 344.5

Gef.: 351.5

6-(4-Diaethylaminobutyl)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (17c)

1 g (2.9 mmol) 5,8-Dimethoxy-2-methyl-6-chinolinbuttersäure-diaethylamid (16c) wurde in 20 ml wasserfreiem Äther gelöst und zu einer Suspension von 0.3 g (8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Äther zugetropft. Hierbei siedete das Gemisch anfänglich recht stark. Nachdem die Reaktion nachgelassen hatte, wurde der Ansatz noch 4 h am Rückfluß erwärmt. Anschließend wurde vorsichtig mit wenig Wasser hydrolysiert und die Ätherphase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde 1mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erfolgte die Reinigung zuerst über eine Säule von 5 g neutr. Aluminiumoxid mit Benzol/Chloroform 3 + 1 als Elutionsmittel und anschließend über präparative Schichtchromatographie. Die Ausbeute betrug 0.4 g (41 % d.Th.) eines klaren, gelben Öles.

DC (I) hRF 45 (bf) hRF (16c) 39 (bf)

8 mg Substanz (in Acetanhydrid)

$C_{20}H_{30}N_2O_2$ (330,5) 1. Umschlagspunkt: 0,235 ml 0,1 N $HClO_4$
Ber.: Äquiv.-Gew. 330,5
Gef.: Äquiv.-Gew. 340,1

2. Umschlagspunkt: 0,475 ml 0,1 N $HClO_4$
Ber.: Äquiv.-Gew. 165,3
Gef.: Äquiv.-Gew. 168,2

Mol.-Masse : 330 (ms)

(Massenspektrum und Fragmentierung Seite 42f.)

2.1. 6-(2-Diaethylaminoethyl)-5,8-dimethoxy-2,4-
dimethyl-chinolin (22a)

2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylessigsäure-diaethylamid (19a)

10 g (41,5 mmol) 2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylessigsäure (7a) wurden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst und nach Zugabe von 25 ml Thionylchlorid über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Benzol mit dem überschüssigen Thionylchlorid i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde 2 mal mit je 30 ml wasserfreiem Benzol aufgenommen und erneut eingeengt; dabei gingen auch die letzten Reste nicht umgesetzten Thionylchlorids mit über. Das rote, ölige Säurechlorid (18a) wurde ohne weitere Reinigung zum Säureamid (19a) umgesetzt.

(18a) wurde anteilweise zu 75 ml einer 25 proz. wäßrigen Diaethylaminlösung gegeben. Man ließ den Ansatz über Nacht rühren. Es fiel ein dunkles, gelbes Produkt aus, das abgenutscht, mit reichlich Was-

ser nachgewaschen und bei 80°C getrocknet wurde. Man erhielt 10.2 g (83 % d. Th.) einer gelben, kristallinen Substanz vom Schmp. 115-117°C.

DC (I) hRF 52 (g)

$C_{14}H_{20}N_2O_5$	(296.3)	Ber. :	C 56.74	H 6.8	N 9.46
		Gef. :	C 55.78	H 6.77	N 9.26

Mol. -Masse : 296 (ms)

4-Amino-2,5-dimethoxy-phenylelessigsäure-diaethylamid (20a)

5 g (17 mmol) 2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylelessigsäure-diaethylamid (19a) wurden in 300 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 4 h war die theoretische Menge von 1.1 l Wasserstoff aufgenommen. Es wurde über Celite filtriert und das Methanol i. Vak. abgedampft. Man erhielt ein braunes Öl, das in 30 ml Benzol aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert wurde. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. kristallisierte aus dem Rückstand ein bräunlicher Feststoff, der aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. Man erhielt 3.9 g (87 % d. Th.) eines weißen Pulvers vom Schmp. 89-90°C.

DC (I, 2) hRF 35 (or, 2) hRF (19a) 51 (g)

11.8 mg Substanz (in Eisessig) 0.434 ml 0.1 N $HClO_4$

$C_{14}H_{22}N_2O_3$	(266.4)	Äquiv. -Gew.
		Ber. : 266.4
		Gef. : 271.7

4-(2-Diaethylaminoethyl)-2,5-dimethoxy-anilin (21a)

9 g (35,4 mmol) 4-Amino-2,5-dimethoxy-phenylessigsäure-diaethylamid (20a) wurden in 100 ml wasserfreiem Äther gelöst und zu einer Suspension von 3 g (78 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml wasserfreiem Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wurde nach dem Erkalten tropfenweise mit Wasser zersetzt und die organische Phase dekantiert. Die wäßrige Phase wurde 1mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Aus dem öligen Rückstand kristallisierte ein brauner Feststoff aus. Man erhielt nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan / Petroläther 1 + 1 4,7 g (55 % d. Th.) eines weißlichen Kristallpulvers vom Schmp. $71-74^\circ\text{C}$.

DC (1,2) hRF 46 (or, 2) hRF (20a) 35 (or, 2)

14,6 mg Substanz (in Eisessig) 0,569 ml 0,1 N HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (252,4)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 252,4

Gef. : 256,6

6-(2-Diaethylaminoethyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (22a)

a) Darstellung der Beyer - Mischung ^{64,68}): 96 g Paraldehyd wurden in einem 1 l Rundkoben mit 160 g Aceton gemischt. Unter Eiskühlung leitete man durch eine Glasfritte etwa 6 h getrocknetes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Während des Einleitens färbte sich die Lösung schwarzbraun und sie hatte schließlich ein Endgewicht von circa 400 g. Diese als Reaktionsgemisch bezeichnete Lösung wurde im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt.

b) 4 g (15 mmol) 4-(2-Diaethylaminoethyl)-2.5-dimethoxy-anilin (21a) wurden in 5 ml konz. Salzsäure gelöst. Zu dieser Lösung gab man 10 ml "Reaktionsgemisch" und 3 g Arsensäure, D = 2.05 . Nach 24 stdg. Erhitzen am Rückfluß unter Rühren wurden abermals 10 ml "Reaktionsgemisch" hinzugegeben und der Ansatz wurde weitere 24 h gekocht. Nach dem Erkalten goß man die dickflüssige, schwarze Lösung auf Eis. Dabei schied sich ein teeriges Produkt ab. Die überstehende Lösung wurde dekantiert. Das Teerprodukt wurde 2mal mit 30 ml 2 N HCl ausgekocht. Die vereinigten salzsauren Auszüge extrahierte man mit 50 ml Benzol. Die Benzolphase, die nach DC kein Endprodukt enthielt, wurde verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit 25 proz. Ammoniakflüssigkeit bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Man extrahierte den Ansatz 2mal mit je 100 ml Benzol. Das Lösungsmittel der organischen Auszüge wurde i. Vak. verdampft und der Rückstand über eine Säule von 30 g Kieselgel mit Benzol/Chloroform, 3 + 1, als Elutionsmittel chromatographiert. Die ersten Fraktionen wurden verworfen und die nach DC einheitlichen Eluate vereinigt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand, ein dunkelbraunes Öl, wurde über präparative Schichtchromatographie mit Benzol/Pyridin/Methanol, 60 + 30 + 10, als Fließmittel gereinigt. Man erhielt 0.6 g (12 % d. Th.) eines gelben Öles, das mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure in das stabile Salz überführt wurde.

DC (III, 2) hRF 38 (bf) hRF (21a) 44 (or, 2)

13.3 mg Substanz (in Eisessig) 0.406 ml 0.1 N HClO₄

C₁₉H₂₈N₂O₂ (316.4)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 316.4

Gef. : 327.4

Mol.-Masse : 316 (ms)

2. 2. 6-(3-Diaethylaminopropyl)-5, 8-dimethoxy-2, 4-
dimethyl-chinolin (22b)

3-(2, 5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure-diaethylamid (19b)

20 g (78 mmol) 3-(2, 5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure (7a) wurden in 80 ml wasserfreiem Benzol gelöst und nach Zugabe von 50 ml Thionylchlorid 12 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Benzol mit dem überschüssigen Thionylchlorid i. Vak. abgezogen. Zum Rückstand wurden noch 2 mal je 50 ml wasserfreies Benzol gegeben, das i. Vak. wieder abgedampft wurde, um auch die letzten Reste Thionylchlorid zu entfernen. Aus dem öligen Rückstand kristallisierte das Säurechlorid (18b), das ohne weitere Reinigung zum Säureamid (19b) umgesetzt wurde, als rotbrauner Feststoff aus.

Zu (18b) wurden anteilweise 200 ml einer 25proz. wäßrigen Diaethylaminlösung gegeben. Man ließ den Ansatz über Nacht rühren, wobei ein gelbbrauner Feststoff ausfiel, der abgenutscht, mit 300 ml Wasser gewaschen und bei 60°C getrocknet wurde. Man erhielt 17.3 g (71 % d. Th.) eines ockerfarbenen Pulvers vom Schmp. 89-91°C. Das synthetisierte Produkt war für die Weiterverarbeitung rein genug.

DC (I) hRF 55 (g)

$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (310.4)

Mol. -Masse : 310 (ms)

3-(4-Amino-2.5-dimethoxy-phenyl)-propionsäure-diaethylamid (20b)

10 g (32 mmol) 3-(2.5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-propionsäure-diaethylamid (19b) wurden in 500 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 3 h war die theoretische Menge von 2.2 Litern Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Den Rückstand löste man in 100 ml Benzol. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Vertreiben des Lösungsmittels i. Vak. wurden 8 g (89 % d. Th.) eines rotbraunen Öles erhalten, das für die Weiterverarbeitung genügend rein war.

DC (1,2)	hRF 41 (or, 2)	hRF (19b) 55 (g)
9.6 mg Substanz (in Eisessig)		0.331 ml 0.1 N HClO_4
$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (280.4)		Äquiv. -Gew.
		Ber.: 280.4
		Gef. : 289.6

4-(3-Diaethylaminopropyl)-2.5-dimethoxy-anilin (21b)

7 g (25 mmol) 3-(4-Amino-2.5-dimethoxy-phenyl)-propionsäure-diaethylamid (20b) wurden in 50 ml wasserfreiem Äther gelöst und zu einer Suspension von 1.9 g (50 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml absolutem Äther getropft. Die Zutropfgeschwindigkeit wurde derart eingestellt, daß der Ansatz gleichmäßig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde die Suspension, die sich anfänglich gelbgrün und später rotbraun färbte, noch 4 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten hydrolysierte man das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig mit wenigen Millilitern Wasser. Die Ätherphase wurde dekantiert und die wäßrige Phase einmal mit Äther extra-

hiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Als Rückstand erhielt man ein dunkelbraunes Öl, aus dem ein brauner Feststoff auskristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin wurden 3,3 g (51 % d. Th.) eines beigefarbenen Pulvers mit einem Schmp. von $62-64^\circ\text{C}$ erhalten.

DC (1, 2) hRF 48 (or, 2) hRF (20b) 39 (or, 2)

10.9 mg Substanz (in Eisessig) 0.407 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (266.4)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 266.4

Gef. : 267.6

6-(3-Diaethylaminopropyl)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (22b)

9 g (34 mmol) 4-(3-Diaethylaminopropyl)-2,5-dimethoxy-anilin (21b) wurden in 10 ml konz. Salzsäure gelöst und nach Zugabe von 20 ml "Reaktionsgemisch" und 5 g 85proz. Arsensäure 24 h am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit wurden dem Ansatz erneut 10 ml "Reaktionsgemisch" zugesetzt, und es wurde nochmals 24 h gekocht. Nach dem Abkühlen goß man die zähflüssige, schwarze Lösung auf Eis. Ein teeriges Produkt schied sich ab, das abfiltriert wurde. Das Teerprodukt wurde mit 2 N HCl ausgekocht. Die salzsaure Lösung wurde mit konz. Ammoniak auf pH 8-9 gebracht und 2mal mit Benzol extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurden die organischen Phasen i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Als Rückstand erhielt man ein dunkelgrünes Öl, das über eine Säule von 50 g neutr. Aluminiumoxid mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Nach dem Abdestillieren des Benzols gewann man ein gelbliches Öl, das über präparative Schichtchromatographie gereinigt wurde. (Fließmittel: Benzol / Pyridin / Methanol 60 + 30 + 10).

Ausbeute: 1 g (9 % d.Th.) eines hellgelben Öles.

DC (III, 2) hRF 40 (bf) hRF (21b) 44 (or, 2)

11.7 mg Substanz (in Eisessig) 0.344 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (330.5) Äquiv. -Gew.

Ber. : 330.5

Gef. : 339.6

Mol. -Masse : 330 (ms)

2.3. 6-(4-Diaethylaminobutyl)-5,8-dimethoxy-2,4-
dimethyl-chinolin (22c)

4-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure-diaethylamid (19c)

12.1. g (45 mmol) 4-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure (7c) wurden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst und nach Zugabe von 25 ml Thionylchlorid 12 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel zusammen mit dem nicht umgesetzten Thionylchlorid am Rotationsverdampfer i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde 3 mal mit je 30 ml wasserfreiem Benzol aufgenommen, mit dem auch die letzten Reste überschüssigen Thionylchlorids abdestilliert werden konnten. Aus dem öligen Rückstand kristallisierte das rötliche Säurechlorid (18c), das ohne weitere Reinigung zum Säureamid (19c) umgesetzt wurde.

Das rohe Säurechlorid (18c) wurde anteilweise unter Rühren mit 100 ml einer 25 proz. wäßrigen Diaethylaminlösung versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht gerührt. Es fiel ein gelbbrauner Feststoff aus, der nach dem Abnutschen über eine Säule von 10 g neutr. Aluminium-oxid mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Nach

dem Abdestillieren des Benzols erhielt man ein dunkles, gelbes Kristallprodukt, das aus Benzol/Cyclohexan, 1 + 2, umkristallisiert wurde. Ausbeute: 9.3 g (64 % d.Th.) eines gelben Pulvers vom Schmp. 70-72°C.

DC (I) hRF 57 (g)

$C_{16}H_{24}N_2O_5$	(324.4)	Ber.:	C 59.24	H 7.46	N 8.64
		Gef.:	C 59.06	H 7.61	N 8.52

Mol. -Masse : 324 (ms)

4-(4-Amino-2,5-dimethoxy-phenyl)-buttersäure-diaethylamid (20c)

21 g (65 mmol) 4-(2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-buttersäure-diaethylamid (19c) wurden in 500 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 4 h war die theoretische Menge von 4.4 l Wasserstoff aufgenommen. Der Ansatz wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Das rötliche Öl wurde in 50 ml Benzol aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Filtrieren über eine Säule von 50 g neutr. Alumiriumoxid chromatographiert. Aus dem öligen Rückstand kristallisierte ein rotbrauner Feststoff. Nach dem Umkristallisieren aus Äther erhielt man 16 g (84 % d.Th.) eines weißen, watteartigen Pulvers vom Schmp. 44-46°C.

DC (I, 2) hRF 51 (or, 2) hRF (19c) 60 (g)

10.4 mg Substanz (in Eisessig) 0.354 ml 0.1 N $HClO_4$

$C_{16}H_{26}N_2O_3$ (294.4) Äquiv. -Gew.

Ber. : 294.4

Gef. : 293.9

4-(4-Diaethylaminobutyl)-2.5-dimethoxy-anilin (21c)

14.5 g (50 mmol) 4-(4-Amino-2.5-dimethoxy-phenyl)-buttersäure-diaethylamid (20c) wurden in 150 ml wasserfreiem Äther gelöst. Diese Lösung wurde zu einer Suspension von 5 g (130 mmol) Lithium-aluminiumhydrid in 500 ml wasserfreiem Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h am Rückfluß gekocht. Nach DC hatte eine vollständige Umsetzung stattgefunden. Das überschüssige Lithium-aluminiumhydrid wurde tropfenweise mit Wasser zersetzt und die überstehende Ätherphase dekantiert. Die wäßrige Phase wurde einmal mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Auszüge über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Über Nacht kristallisierte aus dem Rückstand ein rotbrauner Feststoff, der - aus Petroläther umkristallisiert - ein gelbliches Pulver vom Schmp. $58-60^\circ\text{C}$ lieferte. Ausbeute: 6.3 g (46 % d. Th.).

DC (I, 2) hRF 48 (or, 2) hRF (20c) 35 (or, 2)

10.5 mg Substanz (in Eisessig) 0.377 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (280.4) Äquiv.-Gew.

Ber. : 280.4

Gef. : 278.2

6-(4-Diaethylaminobutyl)-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (22c)

12 g (43 mmol) 4-(4-Diaethylaminobutyl)-2.5-dimethoxy-anilin (21c) wurden nach Zugabe von 10 ml konz. Salzsäure, 25 ml "Reaktionsgemisch" und 5 g Arsensäure (D = 2.05) 24 h am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde nach Zusatz von 10 ml "Reaktionsgemisch" erneut 24 h gekocht. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen, wobei ein teeriges Produkt ausfiel, das mit 2 N HCl ausgekocht wurde. Die vereinigten, salzsauren Lösungen wurden mit konz. Ammoniak auf pH 9 gebracht. Die milchig braune Suspension wurde 3 mal mit

Benzol extrahiert. Nach dem Abdestillieren des organischen Lösungsmittels i. Vak. erhielt man ein dunkles, grünes Öl, das über eine Säule von 50 g neutr. Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Als Elutionsmittel wurde zuerst Benzol und anschließend eine Mischung aus Benzol/Chloroform 75 + 25 verwendet. Die ersten Fraktionen wurden verworfen und die nach DC stark fluoreszierenden Fraktionen vereinigt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand über präparative Schichtchromatographie mit Benzol/Pyridin/Methanol, 60 + 30 + 10, als Fließmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.2 g (8 % d.Th.).

DC (III, 2) hRF 43 (bf) hRF (21c) 48 (or, 2)

12.6 mg Substanz (in Eisessig) 0.36 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (344.5) Äquiv.-Gew.

Ber. : 344.5

Gef. : 349.8

3.1. 6-(2-Diaethylaminoethoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-
chinolin (30a) und 6-(2-Diaethylaminoethoxy)-4-hydroxy-
5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (32a)

4-(2-Diaethylaminoethoxy)-2,5-dimethoxy-acetanilid (27a)

20.9 g (100 mmol) 4-Hydroxy-2,5-dimethoxy-acetanilid (26),
20.6 g (120 mmol) 2-Diaethylaminoethylchlorid-hydrochlorid
und 28 g (200 mmol) K_2CO_3 wurden in 500 ml Aceton suspen-
diert und 12 h am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde der Ansatz
filtriert und das Aceton i. Vak. abgedampft. Der Rückstand, eine
dunkelbraune Kristallmasse, wurde in 200 ml 2 N Na_2CO_3 -Lösung
aufgenommen und 2mal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die
vereinigten Chloroformauszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet,

i. Vak. zur Trockene eingeengt und über eine Säule von 30 g neutr. Aluminiumoxid mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert. Die Eluate wurden vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan erhielt man 15.2 g (49% d.Th.) eines weißen, kristallinen Pulvers vom Schmp. 82-83°C.

DC (III, 1) hRF 64 (r, 1)

20.1 mg Substanz (in Eisessig) 0.651 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (310.4) Äquiv.-Gew.

Ber.: 310.4

Gef.: 308.7

4-(2-Diaethylaminoethoxy)-2,5-dimethoxy-anilin (28a)

10 g (32.3 mmol) 4-(2-Diaethylaminoethoxy)-2,5-dimethoxy-acetanilid (27a) wurden in 100 ml 2 N HCl gelöst und anschließend 20 min am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz bis zur alkalischen Reaktion mit 2 N NaOH versetzt und 2mal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert. Als Rückstand erhielt man ein rotviolett-tes Öl, das über eine Säule von 30 g neutr. Aluminiumoxid mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Aus den nach DC einheitlichen Eluaten erhielt man nach Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. 6.2 g (72% d.Th.) eines roten Öles.

DC (I, 1, 2) hRF 46 (or, 2)

15.6 mg Substanz (in Eisessig) 0.567 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (268.4) Äquiv.-Gew.

Ber.: 268.4

Gef.: 275

6-(2-Diaethylaminoethoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (30a)

5 g (18,7 mmol) 4-(2-Diaethylaminoethoxy)-2,5-dimethoxy-anilin (28a) und 2 g (20 mmol) Acetylaceton wurden in 200 ml Toluol gelöst und nach Zusatz einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure über Nacht am Wasserabscheider gekocht. Es hatten sich 0,3 ml Wasser abgeschieden. Der Ansatz wurde filtriert und das Toluol i. Vak. abgedampft. Als Rückstand erhielt man das braune, ölige Enamin (29a), das ohne weitere Reinigung zum Chinolin (30a) ringgeschlossen wurde.

Hierfür wurde (29a) tropfenweise in 10 ml eisgekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf Eis gekippt, filtriert, mit konz. NH_3 ammoniakalisch gemacht und 2mal mit 30 ml Benzol extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Das violette Öl wurde über eine Säule von 10 g neutr. Aluminiumoxid mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert. Die abschließende Reinigung erfolgte über präparative Schichtchromatographie (Fließmittel: II). Ausbeute: 0,5 g (8 % d. Th.) eines blaß violett gefärbten Öles.

DC (I) hRF 52 (bf)

14 mg Substanz (in Eisessig) 0,407 ml 0,1 N HClO_4

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (332,4) Äquiv.-Gew.

Ber. : 332,4

Gef. : 343,6

Mol.-Masse : 332 (ms)

(Massenspektrum und Fragmentierung Seite 42f.)

6-(2-Diaethylaminoethoxy)-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methylchinolin (32a)

4 g (15 mmol) 4-(2-Diaethylaminoethoxy)-2,5-dimethoxy-anilin (28a) und 2,3 g (18 mmol) Acetessigester wurden in 200 ml Benzol gelöst und nach Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure am Wasserabscheider gekocht. Nach 8 h hatte sich die theoretische Menge Wasser abgeschieden und im DC mit Fließmittel (II) war kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Der Ansatz wurde filtriert und das Benzol i. Vak. abgedampft. Das erhaltene Enamin (31a) wurde ohne weitere Reinigung zum Chinolin (32a) umgesetzt.

Hierfür wurde das Enamin (31a) in 20 ml Diphyl eingetragen, in 3 min auf circa 250°C erhitzt und 7 min bei dieser Temperatur gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz 5 mal mit 20 ml heißem Wasser ausgekocht und durch ein mit Wasser befeuchtetes Filter filtriert, durch das nur die wäßrige Phase gelangte. Es wurde mit 2 N HCl angesäuert und zur Entfernung der letzten Diphylreste 2 mal mit 20 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Auszüge wurden verworfen. Die gelblich gefärbte, salzsaure Lösung wurde mit NaHCO_3 auf pH 6-7 gebracht und 3 mal mit 30 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. über präparative Schichtchromatographie gereinigt. Man erhielt als Rückstand circa 100 mg eines schwach violett gefärbten Öles.

DC (III) hRF 39 (bf)

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (348.5)

Mol.-Masse : 348 (ms)

(Massenspektrum und Fragmentierung Seite 42 f.)

3.2. 6-(3-Diaethylaminopropoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-
chinolin (30b) und 6-(3-Diaethylaminopropoxy)-4-hydroxy-
5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (32b)

3-Chlor-1-diaethylaminopropan ²⁴⁾

Zu einer eisgekühlten Lösung von 58 g (487 mmol) Thionylchlorid in 240 ml Chloroform wurden innerhalb von 10 min eine Mischung von 31,4 g (240 mmol) 3-Diaethylaminopropanol und 52 ml Chloroform getropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 3 h am Rückfluß gekocht und anschließend das überschüssige Thionylchlorid zusammen mit dem Lösungsmittel am Rotationsverdampfer einrotiert. Der Rückstand wurde mit 5 N NaOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit 200 ml Äther extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und der Äther i. Vak. abgedampft. Nach der Vakuumdestillation erhielt man 26,9 g (75 % d. Th.) eines gelblichen Öles mit einem Siedepunkt von $72^\circ\text{C} / 16 \text{ Torr.}$ (Lit. ²⁴⁾ : Ausbeute: 73 %, $73-75^\circ\text{C} / 20 \text{ Torr.}$).

DC (I, 1) hRF 76 (r, 1)

4-(3-Diaethylaminopropoxy)-2,5-dimethoxy-acetanilid (27b)

30 g (142 mmol) 4-Hydroxy-2,5-dimethoxy-acetanilid (26), 25,3 g (170 mmol) 3-Chlor-1-diaethylaminopropan und 11,8 g (85 mmol) K_2CO_3 wurden in 500 ml Aceton suspendiert und über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen und Filtrieren wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Man erhielt ein dunkelbraunes Öl, das mit 150 ml 2 N Na_2CO_3 -Lösung versetzt wurde. Die trübe Suspension wurde 2 mal mit je 200 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolauszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak.

eingengt. Aus dem öligen, braunen Rückstand kristallisierte ein Feststoff, der aus Cyclohexan unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert wurde. Man erhielt nach dem Trocknen bei 50°C 27.6 g (60 % d.Th.) eines weißen, schuppigen Kristallpulvers vom Schmp. 79 - 80°C.

DC (1, 1) hRF 47 (r, 1) hRF (26) 12 (r, 1)

8.8 mg Substanz (in Eisessig) 0.269 ml 0.1 N HClO₄

C₁₇H₂₈N₂O₄ (324.4) Äquiv.-Gew.

Ber.: 324.4

Gef.: 326.9

4-(3-Diaethylaminopropoxy)-2,5-dimethoxy-anilin (28b)

23 g (71 mmol) 4-(3-Diaethylaminopropoxy)-2,5-dimethoxy-acetanilid (27b) wurden in einer Lösung von 20 g NaOH in 200 ml Glycolmonomethyläther 15 min am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit war im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Der Ansatz wurde mit 600 ml Wasser verdünnt und 2mal mit je 200 ml Benzol extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Man erhielt ein dunkelbraunes Öl, das über eine Säule von 30 g neutr. Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Die Säule wurde erschöpfend mit Benzol eluiert. Die nach DC einheitlichen Eluate wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockene eingengt. Als Rückstand erhielt man 15.8 g (79 % d.Th.) eines bräunlich-violetten Öles, das für die Weiterverarbeitung rein genug war.

DC (1, 1, 2) hRF 56 (or, 2) hRF (27b) 47 (r, 1)

16.9 mg Substanz (in Eisessig) 0.59 ml 0.1 N HClO₄

C₁₅H₂₆N₂O₃ (282.4) Äquiv.-Gew.

Ber.: 282.4

Gef.: 286.3

6-(3-Diaethylaminopropoxy)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (30b)

9 g (32 mmol) 4-(3-Diaethylaminopropoxy)-2,5-dimethoxy-anilin (28b) und 3,5 g (35 mmol) Acetylaceton wurden in 250 ml Toluol gelöst und nach Zusatz einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure 8 h am Wasserabscheider gekocht. Nach dieser Zeit hatten sich 0,5 ml Wasser abgeschieden. Der Ansatz wurde filtriert und anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das dunkelbraune, ölige Enamin (29b) wurde ohne weitere Reinigung zum Chinolin (30b) ringgeschlossen.

(29b) wurde unter Rühren in 30 ml eisgekühlte konz. Schwefelsäure eingetropft. Die schwarzbraun gefärbte Lösung ließ man 48 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wurde der Ansatz auf Eis gekippt, filtriert und mit konz. Ammoniak auf pH 8-9 gebracht. Die trübe Suspension wurde 3 mal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. eingeengt und lieferten ein violett gefärbtes Öl, das über eine Säule von 10 g neutr. Aluminiumoxid mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man ein bräunliches Öl, dessen weitere Reinigung über präparative Schichtchromatographie erfolgte. (Fließmittel: Benzol/Triaethylamin 90 + 10). Ausbeute: 0,7 g (6,5 % d. Th.) eines gelblichen Öles.

DC (I) hRF 51 (bf)

16.7 mg Substanz (in Eisessig) 0.47 ml 0,1 N HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (346,5)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 346,5

Gef. : 355,5

Mol.-Masse : 346 (ms)

(Massenspektrum und Fragmentierung Seite 42f.)

6-(3-Diaethylaminopropoxy)-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-
2-methyl-chinolin (32b)

2 g (7.1 mmol) 4-(3-Diaethylaminopropoxy)-2,5-dimethoxy-anilin (28b) wurden zusammen mit 1.1 g (8.5 mmol) Acetessigester in 150 ml Benzol gelöst und nach Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure 4 h am Wasserabscheider gekocht. Nach dieser Zeit ließ sich im DC mit Fließmittel (II) kein Ausgangsprodukt mehr erkennen. Der Ansatz wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft. Als Rückstand erhielt man ein braunes Öl, das ohne weitere Reinigung zum Chinolin (32b) umgesetzt wurde.

Das Enamin (31b) wurde in 10 ml Diphyl aufgenommen, und das Gemisch wurde innerhalb von 3 min auf circa 250°C erhitzt und 5 min bei dieser Temperatur gekocht. Nach dem Erkalten wurde die schwarzbraune Lösung 5 mal mit je 30 ml heißem Wasser extrahiert. Um auch die letzten Reste Diphyl zu entfernen, wurden die salzsauren Auszüge 2 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit NaHCO_3 auf pH 6-7 eingestellt und 2 mal mit Benzol extrahiert. Die benzolischen Auszüge wurden über NaSO_4 getrocknet, filtriert und lieferten nach dem Einengen i. Vak. als Rückstand ein violettes Öl, dessen weitere Reinigung über eine Säule von neutr. Aluminiumoxid und über präparative Schichtchromatographie erfolgte. (Fließmittel : Benzol/Triaethylamin/Methanol 80 + 10 + 10). Man erhielt circa 70 mg eines violett gefärbten Öles.

DC (III) hRF 42 (bf)

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (334.5)

Mol.-Masse : 334 (ms)

(Massenspektrum und Fragmentierung Seite 42f.)

4. 6-[(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (44)

6-Brom-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (36)

a) Herstellung des Kupfer(I)-bromid-Katalysators: 18.7 g (75 mmol)

$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ wurden unter Erwärmen in 60 ml Wasser gelöst und mit 12.4 g (120 mmol) Natriumbromid versetzt. Zu dieser Lösung gab man langsam unter Rühren eine Lösung von 9.5 g (37.5 mmol) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ in 20 ml Wasser. Nach dem Erkalten wusch man den Niederschlag mehrmals durch Dekantieren mit Wasser und löste ihn in 100 ml 48 proz. Bromwasserstoffsäure.

b) Eine eiskühlte Lösung von 11.6 g (50 mmol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (34)⁵¹⁾ in 50 ml halbkonzentrierter Schwefelsäure wurde tropfenweise mit einer Lösung von 3.5 g (50 mmol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser versetzt. Diese Diazoniumsalzlösung wurde unter kräftigem Rühren in die im Eis-Kochsalzbad gekühlte Kupfer(I)-bromid-Lösung derart eingetropft, daß die Temperatur 0°C nicht überstieg. Dabei fiel ein rotbraunes Produkt aus, das mit 500 ml Wasser verdünnt wurde. Es schied sich eine gelbe, breiige Masse ab. Nach 30-minütigem Erhitzen im siedenden Wasserbad wurde der Ansatz mit konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Hierbei fiel ein graublauer Niederschlag aus. Das Produkt wurde abgenutscht, scharf trocken gesaugt, in 50 ml Benzol gelöst und über eine Säule aus 40 g neutr. Aluminiumoxid chromatographiert. Die vereinigten Benzoleluate wurden i. Vak. zur Trockene eingengt. Man erhielt 11.5 g (78 % d. Th.) eines weißen, kristallinen Pulvers vom Schmp. $115-116^\circ\text{C}$.

DC (I, 1, 2) hRF 54 (r, 1) hRF (34) 23 (or, 2)

12.35 mg Substanz (in Eisessig) 0.411 ml 0.1 N HClO_4

$C_{13}H_{14}BrNO_2$	(296.2)	Äquiv.-Gew.
		Ber. : 296.2
		Gef. : 300.3

6-Cyano-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (42)

a) aus 6-Brom-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (36):

14.8 g (50 mmol) 6-Brom-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (36), 10.5 g (117 mmol) Kupfer(I)-cyanid und 60 ml N-Methylpyrrolidon-(2) wurden in einem Rundkolben im Metallbad in 5 min zum Sieden erhitzt und 30 min am Rückfluß gekocht. Der noch heiße Ansatz wurde dann vorsichtig in eine Lösung von 22 g (450 mmol) Natriumcyanid in 100 ml Wasser eingegossen und zur Zerstörung des Chinolin-Kupferkomplexes 1 h gerührt. Der braunschwarze Niederschlag wurde abgenutscht und bei 100°C getrocknet. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus Benzol/Chloroform 3 + 1 suspendiert und über eine Säule mit 100 g neutr. Aluminiumoxid chromatographiert. Nach Eindampfen des schwach gelblich gefärbten Eluates erhielt man 6 g (49 % d.Th.) eines weißen, kristallinen Pulvers vom Schmp. 211-213°C, das aus Benzol umkristallisiert wurde.

DC (VII) hRF 48 (hbf)

9.8 mg Substanz (in Eisessig) 0.408 ml 0.1 N $HClO_4$

$C_{14}H_{14}N_2O_2$	(242.3)	Äquiv.-Gew.
		Ber. : 242.3
		Gef. : 240

IR (KBr) 2200 cm^{-1} ($C \equiv N$)

b) aus 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (34):

In eine eisgekühlte Lösung von 7,5 g (32 mmol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (34) in 30 g (153 mmol) halbkonzentrierter Schwefelsäure rührte man langsam eine Lösung von 2,2 g (32 mmol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser ein, wobei die Temperatur 5°C nicht überschreiten sollte. Die Diazoniumsalzlösung wurde sofort in eine im Eis-Kochsalzbad gekühlte Lösung von 4,5 g (50 mmol) Kupfer(I)-cyanid, 7 g (142 mmol) Natriumcyanid und 17 g (160 mmol) Natriumcarbonat in 80 ml Wasser getropft. Hierbei wurde darauf geachtet, daß die Temperatur im Reaktionsgefäß nicht über 0°C stieg. Anschließend verdünnte man den Ansatz mit 100 ml Wasser und erwärmte 30 min im Wasserbad. Nach dem Erkalten wurde ein pH-Wert von circa 5 eingestellt und der ausgefallene, rotbraune Niederschlag abgenutscht. Der Rückstand wurde unter gelindem Erwärmen in 1 N HCl gelöst und die filtrierte Lösung bis zur alkalischen Reaktion mit konz. Ammoniak versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht und bei 80°C getrocknet. Die Reinigung erfolgte über eine Säule von 20 g neutr. Aluminiumoxid. Als Elutionsmittel verwendete man eine Mischung aus gleichen Teilen Benzol und Chloroform. Die vereinigten Eluate wurden i. Vak. zur Trockene eingeeengt. Nach Umkristallisieren aus Benzol erhielt man 1,7 g (22 % d.Th.) eines gelblich weißen Pulvers vom Schmp. 210-212°C, das sich nach DC und IR mit der Substanz als identisch erwies, die durch den Nitrilaustausch gewonnen wurde.

6-Aminomethyl-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (43)

4,8 g (20 mmol) 6-Cyano-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (42) wurden in 400 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 20 ml 5 N NaOH und 2 Spatelspitzen Raney-Nickel bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 8 h war die theoretische Menge von

900 ml Wasserstoff aufgenommen. Der Ansatz wurde über Celite filtriert und i. Vak. bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser suspendiert und 2mal mit Benzol extrahiert. Nach dem Trocknen der Benzolauszüge über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Aus dem öligen Rückstand kristallisierte ein weißer Feststoff aus, der im DC drei fluoreszierende Flecken zeigte. Die zwei Nebenprodukte konnten quantitativ bei pH 3,5 mit Benzol extrahiert werden. Das gewünschte DC reine Produkt wurde mit Benzol bei pH 7 ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurden als Rückstand 1,8 g (37 % d. Th.) eines gelblichen Öles erhalten, aus dem nach Stunden ein gelblicher Feststoff vom Schmp. $86-88^\circ\text{C}$ auskristallisierte.

DC (I) hRF 17 (bf) hRF (42) 62 (hbf)

8,7 mg Substanz (in Eisessig) 0,688 ml 0,1 N HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (246,3) Äquiv.-Gew.

Ber. : 123,2

Gef. : 126,5

IR (KBr) : 3500 und 3450 cm^{-1} (- NH_2)

Mol.-Masse : 246 (ms)

6-[(4-Diaethylamino-1-methyl-butyl)-aminomethyl]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (44)

2 g (8 mmol) 6-Aminomethyl-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (43), 2,3 g (10 mmol) 1-Diaethylamino-4,4-diaethoxy-pentan und 0,1 g Ammoniumchlorid wurden in einem weiten Reagenzglas im Paraffinbad auf 190°C erhitzt und 20 min bei dieser Temperatur gehalten. Bei 160°C begann die klare, gelbe Lösung zu siedern, die sich

während der Reaktion tiefrot färbte. Nach dem Erkalten erstarrte die Lösung zu einer glasartigen, zähen Masse, die in 50 ml gereinigtem Diglyme gelöst wurde und nach Zusatz von 1 g (26 mmol) Natriumborhydrid 24 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Der Überschuß an Natriumborhydrid wurde mit 10 ml halbkonz. Salzsäure zerstört. Die orange gefärbte Lösung wurde i. Vak. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde 3 mal mit 30 ml Methanol ausgekocht. Die methanolischen Lösungen wurden filtriert und das Methanol i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde in 2N HCl unter Erwärmen gelöst und mit 2N NaOH alkalisch gemacht. Die wäßrige Phase wurde 3 mal mit Toluol extrahiert, und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen nach dem Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand wurde zuerst über eine Säule von 20 g neutralem Aluminiumoxid und dann 2 mal über präparative Schichtchromatographie mit Benzol/Diaethylamin, 90 + 10, als Fließmittel gereinigt. Man erhielt 0.5 g (16 % d. Th.) eines gelblich-grünen, stark fluoreszierenden Öles. Die so erhaltene Base, die sich an der Luft bald dunkel färbte, wurde mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure in das stabile, gelbliche Salz überführt.

DC (I) hRF 54 (bf) hRF (43) 17 (bf)

11.4 mg Substanz (in Eisessig) 0.602 ml 0.1 N HClO_4

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ (387.6)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 193.8

Gef. : 189.4

Mol.-Masse : 387 (ms)

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ANDERSAG, H.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 81, 499 (1948)
- 2) AUTERHOFF H., K.A. KOVAR,
Identifizierung von Arzneistoffen,
Wissenschaftl. Verlagsges. m.b.H., Stuttgart 1971
- 3) BEYER, C.,
J. Prakt. Chem. 33, 393 (1886)
- 4) BRADSHER, C.K.,
Chem. Rev. 38, 447 (1946)
- 5) BRAND, K., O. HORN,
J. Prakt. Chem. 115, 373 (1927)
- 6) BROWN, W.G.,
Reductions by Lithium Aluminium Hydride,
Org. Reactions VI, S. 469,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1951
- 7) BUCK, J.S.,
J. Am. Chem. Soc. 54, 3661 (1932)
- 8) CLAISEN, L., O. EISLEB,
Ann. Chem. 401, 29 (1913)
- 9) CLAISEN, L.,
Ann. Chem. 418, 78 (1919)
- 10) CLARKE, D.H., M. THEILER,
J. Infect. Dis. 82, 138 (1948)
- 11) COFFEY, S., J.K. THOMSON, F.J. WILSON,
J. Chem. Soc. (London) 1936, 856

- 12) COMBES, A.,
Bull. Soc. Chim. Fr. 49, 89 (1888)
- 13) CONRAD, M., L. LIMPACH,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 944 (1887)
- 14) CURD, F.H.S., F.L. ROSE,
Chem. Ind. (London) 7, 75 (1946)
- 15) ELDERFIELD, R.C., H.E. MERTEL, R.T. MITCH,
I.M. WEMPEN, E. WERBLE,
J. Am. Chem. Soc. 77, 4816 (1955)
- 16) ELSLAGER, E.F., M.P. HUTT, L.M. WERBEL,
J. Heterocycl. Chem. 6, 99 (1969)
- 17) FABINYI, R., T. SZÉKI,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 2293 (1911)
- 18) FIESER, L.F. und Mitarbeiter,
J. Am. Chem. Soc. 70, 3151 (1948)
- 19) FIESER, L.F., J.P. SCHIRMER, S. ARCHER, R.R. LORENZ,
P.I. PFAFFENBACH,
J. Med. Chem. 10, 513 (1967)
- 20) FINK, E., P. NICKEL, O. DANN,
Arzneim.-Forsch. 20, 1775 (1970)
- 21) FINK, E., W. KRETSCHMAR,
Tropenmed. Parasitol. 21, 167 (1970)
- 22) FINK, E.,
Privatmitteilung
- 23) GILMAN, H., P.R. v. ESS,
J. Am. Chem. Soc. 61, 1370 (1939)
- 24) GILMAN, H.,
J. Am. Chem. Soc. 66, 889 (1944)

- 25) GMELIN
Handbuch der Anorganischen Chemie 17, S. 339,
8. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1952
- 26) GREENBERG, J., D.J. TAYLOR, E.S. JOSEPHSON,
J. Infect. Dis. 88, 163 (1951)
- 27) HALPAAP, H.,
Chemiker-Ztg. 89, 835 (1965)
- 28) HENDLIN, D., T.M. COOK,
Biochem. Biophys. Res. Commun. 2, 71 (1960)
- 29) HETTCHE, H.,
Dissertation, Erlangen 1972
- 30) HERRIOT, A.W., D. PICKER,
Tetrahedron Lett. 1972, 4521
- 31) HÖLZEL, W.R.,
Dissertation, Erlangen 1971
- 32) HÖRMANN, H.,
Angew. Chem. 68, 601 (1956)
- 33) HOUBEN - WEYL,
Methoden der organ. Chemie,
4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
a) 8, 516 (1952); b) 11/1, 341 (1957)
c) 5/3, 924 (1962); d) 5/4, 761 (1960)
e) 8, 418 (1952); f) 8, 463 (1952)
g) 8, 653 (1952); h) 13/2a, 54, 238 (1973)
i) 6/1c, 313 (1976)
- 34) HOWE, C.A., A. HOWE, C.R. HAMEL, H.W. GIBSON,
R.R. FLYNN,
J. Chem. Soc. (London) 1965, 795
- 35) HOWLAND, J.L.,
Biochim. Biophys. Acta 105, 205 (1965)

- 36) I. G. FARBENINDUSTRIE AG,
Ind. Pat. 25 810 (25. Okt. 1938)
ref. Chem. Zentralbl. 1939 II, b, 2446
Chem. Zentralbl. 1941 II, b, 1767
- 37) I. G. FARBENINDUSTRIE AG,
(Erf. H. Andersag, S. Breitner, H. Jung),
D.R.P. 683 692 (26. Okt. 1939)
ref. C.A. 36, 4973 (1942)
- 38) JOSEPHSON, E.S., D.J. TAYLOR, J. GREENBERG,
A.P. RAY,
Proc. Soc. Exptl. Med. 76, 700 (1951)
- 39) JOSEPHSON, E.S., J. GREENBERG, D.J. TAYLOR,
H.L. BAMBI,
J. Pharmacol. Exp. Ther. 103, 7 (1951)
- 40) KÄMMERER, H., L. HORNER, H. BECK,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 91, 1376 (1958)
- 41) KASLOW, C.E., R.D. STAYNER,
J. Am. Chem. Soc. 70, 3350 (1948)
- 42) LEAF, NEUBERGER,
Biochem. J. 43, 606 (1948)
Biochem. J. 57, 528 (1954)
ref. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie,
4.Aufl., Drittes Ergänzungswerk, Syst.-Nr.: 1107
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1971
- 43) MALLAMS, A.K., S.S. ISRAELSTAM,
J. Org. Chem. 29, 3548 (1964)
- 44) MANN, F.G., J.W.G. PORTER,
J. Chem. Soc. (London) 1945, 751
- 45) MANN, F.G., J.W.G. PORTER,
J. Chem. Soc. (London) 1947, 910

- 46) MANSKE, R.H.,
Chem. Rev. 30, 113 (1942)
- 47) MAUSS, H., F. MIETZSCH,
Klin. Wochenschr. 12, 1276 (1933)
- 48) MIETZSCH, F., H. MAUSS,
Angew. Chem. 47, 633 (1934)
- 49) MOORE, J.A., M. RAHM,
J. Org. Chem. 26, 1109 (1961)
- 50) NEWMAN, M.S., H. BODEN,
J. Org. Chem. 26, 2525 (1961)
- 51) NICKEL, P.,
Habilitationsschrift, Erlangen 1969
- 52) NICKEL, P., E. FINK,
Arch. Pharm. 305, 442 (1972)
- 53) NICKEL, P.,
Unveröffentlichte Versuche
- 53a) NOELTING, E., P. WERNER,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 3249 (1890)
- 54) NYSTROM, R.F., W.G. BROWN,
J. Am. Chem. Soc. 70, 3738 (1948)
- 55) ORGANICUM, 10. Aufl., S. 590,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965
- 56) PAULUS, H.,
Dissertation, Erlangen 1972
- 57) PETERS, W.,
Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria,
Academic Press, London und New York 1970

- 58) PILLAY, N., R.L. BHOOLA,
S. Afr. Med. J. 1975, 1443
ref. Trop. Dis. Bull. 73, 219 (1976)
- 59) PORTER, T.H., F.S. SKELTON, K. FOLKERS,
J. Med. Chem. 14, 1029 (1971)
- 60) PORTER, T.H., F.S. SKELTON, K. FOLKERS,
J. Med. Chem. 15, 34 (1972)
- 61) PORTER, T.H., K. FOLKERS,
Angew. Chem. 86, 635 (1974)
- 62) PREISSINGER, L.,
Dissertation, Erlangen 1970
- 63) PRICE, C.C., R.M. ROBERTS,
J. Am. Chem. Soc. 68, 1205 (1946)
- 64) PRICE, C.C., B.H. VELZEN, D.B. GUTHRIE,
J. Org. Chem. 12, 203 (1947)
- 65) REITSEMA, R.H.,
Chem. Rev. 43, 43 (1948)
- 66) RIETZ, P.J., F.S. SKELTON, K. FOLKERS,
153rd National Meeting of the American Chemical
Society, Miami Beach (1967)
ref. Angew. Chem. 86, 635 (1974)
- 67) RIETZ, P.J., F.S. SKELTON, K. FOLKERS,
Int. J. Vitamin Res. 37, 405 (1967)
ref. Angew. Chem. 86, 635 (1974)
- 68) ROBERTS, E., E.E. TURNER,
J. Chem. Soc. 1927, 1832
- 69) RUPE, H.,
Ann. Chem. 369, 331 (1909)

- 70) RUSSEL, P.B., G.H. HITCHINGS,
J. Am. Chem. Soc. 73, 3763 (1951)
- 71) SCHENKER, E.,
Angew. Chem. 73, 81 (1961)
- 72) SCHÖNHÖFER, F.,
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 247, 1 (1942)
- 73) SCHÖNHÖFER, F., W. SCHULEMANN,
D.B.P. 1,186.861 (7. Okt. 1965)
Franz. Pat. M 2433 ref. C.A. 61, 13290h (1964)
Belg. Pat. 614.245 ref. C.A. 58, 3405f (1963)
- 74) SCHULEMANN, W.,
Proc. R. Soc. Med. 25, 897 (1932)
- 75) SCHULEMANN, W., F. SCHÖNHÖFER, A. WINGLER,
Klin. Wochenschr. 11, 381 (1932)
- 76) SCHRIMPL, L.,
Dissertation, Erlangen 1968
- 77) SEIDEL, H.R.,
Dissertation, Erlangen 1973
- 78) SHIHO, D.,
J. Chem. Soc. (Japan) 65, 135 (1944)
ref. C.A. 41, 3799 i (1947)
- 79) SIMON, M.S., J.B. ROGERS, W. SAENGER, J.Z. GOUGOUTAS,
J. Am. Chem. Soc. 89, 5838 (1967)
- 80) STAHL, E.,
Dünnschichtchromatographie, ein Laboratoriumshandbuch,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1967
- 81) STEUDING, W.,
Dissertation, Erlangen 1976

- 82) STORK, G., S.S. WAGLE, P.C. MUKHARJI,
J. Am. Chem. Soc. 75, 3197 (1953)
- 83) TODD, D.,
The Wolff-Kishner Reduction,
Org. Reactions IV, S. 378 (1948)
John Wiley & Sons, Inc., New York (1948)
- 84) TOPCHIEV, K.S., M.B. BRAUDE,
C. R. Acad. Sci. (UDSSR) 52, 593 (1946)
ref. C.A. 41; 5130 f (1947)
- 85) TRONOW, B.W., L.W. LADIGINA,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 2844 (1929)
- 86) VERMEULEN, M.H.,
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 25, 27 (1906)
- 87) WENDELL, W.B.,
Fed. Proc. 5, 406 (1946)
ref. Angew. Chem. 86, 635 (1974)
- 88) WHITMAN, L.,
J. Infect. Dis. 82, 251 (1948)
- 89) WHO Chornicle,
23, 516 (1969)
- 90) WHO Chronicle,
29, 474 (1975)
- 91) WISELOGLE, F.Y.,
A Survey of Antimalarial Drugs 1941 - 1945
J.W. Edwards, Ann Arbor, Michigan 1946

- 92) WOLFF, A.,
Dissertation, Erlangen 1973
- 93) WOLKOWITZ, DUNN,
Biochem. Prep. 4, 6 (1955)
ref. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie,
4. Aufl., Drittes Ergänzungswerk, Syst.-Nr.: 1106
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1971
-

LEBENS LAUF

Klaus-Peter Juling

13.12.1943	Geboren in Potsdam, als Sohn des Dipl.-Chemikers Gerhard Juling und seiner Ehefrau Magdalena, geb. Höflich.
1950 - 1964	Schulbesuch in Düsseldorf, Ratingen und Kettwig.
4.3.1964	Abitur am Theodor Heuss-Gymnasium in Kettwig.
1964 - 1966	Apothekerpraktikant in der Apotheke an der Feuerwache, U. Josephs, in Düsseldorf.
11.3.1966	Pharmazeutische Vorprüfung in Düsseldorf.
Nov. 1966 -	Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen-
Febr. 1971	Nürnberg.
30.4.1971	Pharmazeutische Staatsprüfung in Erlangen.
Juni 1971 -	Kandidat in der Adler-Apotheke, H. Kost, in
Okt. 1971	Essen.
11.10.1971	Approbation als Apotheker.
Okt. 1971 -	Tätigkeit als Apotheker in der Reichsadler-Apotheke,
März 1972	H. Gräber, in Essen.
Mai 1972 -	Wehrdienst als Stabsapotheker am Wehr-Medizini-
Febr. 1973	schen Institut in Koblenz.
Ab April 1973	Doktorand bei Professor Dr. P. Nickel und wissen-
	schaftliche Hilfskraft bei Professor Dr. O. Dann
	am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie
	der Universität Erlangen-Nürnberg.
Ab Dez. 1973	Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Offset —
Siebdruck
S. Kriegelstein



Bierlachweg 37 8520 Erlangen
Telefon 0913/33907